

COMPUESTOS DE PIRIDINA

Referencia Recíproca a Solicitudes Relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional EE.UU No. 62/ 190.145, presentada el 8 de Julio de 2015, incorporada expresamente en la presente como referencia en su totalidad.

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a un compuesto novedoso de piridina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene una excelente actividad inhibidora de fosfatasa alcalina no específica a tejido (en adelante, conocida como TNAP).

La presente invención también se refiere a un agente terapéutico y/o agente profiláctico (preferiblemente un agente terapéutico) para pseudoxantoma elástico (PXE), calcificación arterial generalizada de la infancia (GACI), displasia craniometafisaria (CMD), osificación del ligamento amarillo (OYL), osificación del ligamento flavum, calcificación arterial debido a la deficiencia de CD73 (ACDC), calcificación de las articulaciones y arterias (CALJA), artrosis deformante, osteoartritis, anquilosis de la articulación, calcificación arterial infantil idiopática (IIAC), espondilitis anquilosante (AS), calcinosis tumoral (TC), heteroplasia ósea progresiva (POH), síndrome de Keutel, calcificación vascular asociada con insuficiencia renal crónica (incluyendo glomerulonefritis, nefropatía IgA, nefropatía hipertensiva y nefropatía diabética) y hiperplasia paratiroidea secundaria, calcificación metastásica, calcifilaxis, tendinitis calcifica del músculo colli largo,

fibrodisplasia osificante progresiva (FOP), estenosis aórtica calcificada, pericarditis
calculosa, calcificación vascular aterosclerótica, arteriopatía urémica calcificada
(CUA), enfermedad de Kawasaki, calcificación debido a la obesidad y el
envejecimiento, calcificación arterial tibial, metástasis ósea, calcificación de
5 prótesis, enfermedad de Paget, calcificación de ganglios basales idiopáticos
(IBGC), osificación heterotópica (HO), enfermedad de válvulas aórtica calcificadas
(estenosis de válvulas aórticas), tendinitis calcificada, osificación del ligamento
longitudinal posterior (OPLL), osificación del ligamento longitudinal anterior
(OALL), hiperostosis esquelética idiopática difusa (DISH), calcificación de
10 meniscos, o calcificación peritoneal, que comprende el compuesto o la sal
farmacológicamente aceptable del mismo como ingrediente activo.

La presente invención se refiere además a una composición para el
tratamiento o la profilaxis de las enfermedades mencionadas anteriormente, que
comprende el compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo como
15 un ingrediente activo, el uso del compuesto o la sal farmacológicamente aceptable
del mismo para la fabricación de un producto farmacéutico para el tratamiento o la
profilaxis de la enfermedad, y un método para el tratamiento o profilaxis de la
enfermedad, que comprende administrar una cantidad farmacológicamente eficaz
del compuesto o la sal farmacológicamente aceptable del mismo a un mamífero
20 (preferiblemente un humano).

Descripción de la Técnica Relacionada

La calcificación in vivo está estrictamente regulada por el equilibrio de activación entre osteoblastos y osteoclastos, concentraciones de fósforo y de calcio en el plasma, y la hormona paratiroidea o vitamina D secretadas con el fin de mantener la homeostasis de estas concentraciones (Literatura no Patente 1).

- 5 La calcificación ectópica se encuentra en enfermedades, por ejemplo, pseudoxantoma elástico (PXE), calcificación arterial generalizada de la infancia (GACI), displasia craniometafisaria (CMD), osificación del ligamento amarillo (OYL), osificación del ligamento flavum, calcificación arterial debido a la deficiencia de CD73 (ACDC), calcificación de las articulaciones y arterias (CALJA), artrosis
- 10 deformante, osteoartritis, anquilosis de la articulación, calcificación arterial infantil idiopática (IIAC), espondilitis anquilosante (AS), calcinosis tumoral (TC), heteroplasia ósea progresiva (POH), síndrome de Keutel, calcificación vascular asociada con insuficiencia renal crónica (incluyendo glomerulonefritis, nefropatía IgA, nefropatía hipertensiva y nefropatía diabética) y hiperplasia paratiroidea
- 15 secundaria, calcificación metastásica, calcifilaxis, tendinitis calcifica del músculo colli largo, fibrodisplasia osificante progresiva (FOP), estenosis aórtica calcificada, pericarditis calculosa, calcificación vascular aterosclerótica, arteriopatía urémica calcificada (CUA), enfermedad de Kawasaki, calcificación debido a la obesidad y el envejecimiento, calcificación arterial tibial, metástasis ósea, calcificación de
- 20 prótesis, enfermedad de Paget, calcificación de ganglios basales idiopáticos (IBGC), osificación heterotópica (HO), enfermedad de válvulas aórtica calcificadas (estenosis de válvulas aórticas), tendinitis calcificada, osificación del ligamento longitudinal posterior (OPLL), osificación del ligamento longitudinal anterior

(OALL), hiperostosis esquelética idiopática difusa (DISH), calcificación de meniscos, y calcificación peritoneal. En estas condiciones patológicas, la calcificación en los tejidos (vasos sanguíneos, tejidos blandos, etc.) que por lo general no están calcificados es causada por la falla del mecanismo de regulación mencionado anteriormente, y se conoce por provocar calidad de vida significativamente reducida (QOL) debido a la limitación de la actividad y un aumento del riesgo cardiovascular (Literaturas no patente 2 y 3). Ningún agente terapéutico existente es eficaz para la calcificación ectópica. Por lo tanto, hay necesidades médicas no cubiertas muy altas para esta enfermedad (Literatura no patente 4).

TNAP, una de las fosfatasas alcalinas, incluye formas unidas a membrana y formas secretoras. TNAP se expresa en el hueso, el hígado y el riñón y altamente se expresa en particular en las vesículas de matriz de condrocitos y osteoblastos. Esta enzima se sabe que juega un papel importante en la calcificación *in vivo* a través de la degradación de pirofosfato, que es un factor anti-calcificación endógeno (Literatura no patente 5). Un gran número de informes muestran el nivel de expresión aumentado o actividad elevada de TNAP en sitios de lesión de la calcificación ectópica, y la calcificación ectópica también se produce en los ratones que sobreexpresan TNAP humano, lo que sugiere la importancia de TNAP para la calcificación ectópica (Literaturas no patente 6 y 7) . Por lo tanto, la inhibición de la TNAP se considera que eleva las concentraciones de pirofosfato en la sangre y en los tejidos y suprime la calcificación ectópica (Literatura no patente 8).

Algunos compuestos se sabe que tienen actividad inhibidora de TNAP (véase, por ejemplo, las Literaturas de Patente 1 y 2 y, Literaturas de Patente 9 a 12). Entre estos, se divulgan compuestos que tienen un esqueleto parcialmente común. No obstante, un compuesto que tiene un anillo de 7 miembros condensado con un anillo de piridina aún no se ha dado a conocer.

[Literatura Patente]

[Literatura de Patente 1] Publicación Internacional No. WO 2009/017863 (PCT / US2008/063106)

10 [Literatura de Patente 2] Publicación Internacional No. WO 2013/126608 (Publicación de Patente de Estados Unidos No. 2015-0011.551)

[Literatura no Patente]

[Literatura no Patente 1] J. Bone Miner Res, 2006, vol. 24, p. 176-181

[Literatura no Patente 2] Clin. Kidney J., 2014, vol. 7, p. 167-173

15 [Literatura no Patente 3] Eur. Heart. J., 2014, vol. 35, p. 1515-1525.

[Literatura no patente 4] Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis., 2014, vol. 7, p. 161-168

[Literatura no patente 5] J. Histochem. Cytochem., 2002, vol. 50, p. 333-340

[Literatura no patente 6] J. Am. Soc. Nephrol., 2004, vol. 15, p. 1392-1401

[Literatura no Patente 7] J. Bone Miner Res, 2013, vol. 7, p. 1587-1598

20 [Literatura no Patente 8] J. Bone Miner Res, 2007, vol. 22, p. 1700-1710

[Literatura no Patente 9] Bioorg. Med. Chem. Lett., 2009, vol. 19, p. 222-225

[Literatura no Patente 10] J. Med. Chem., 2009, vol. 52, p. 6919-6925

[Literatura no Patente 11] Bioorg. Med. Chem., 2013, vol. 21, p. 7981-7897

[Literatura no Patente 12] J.Bone Miner Res, 2015, vol.30, p. 824-836

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Los presentes inventores han llevado a cabo estudios diligentes y, en consecuencia han encontrado que un compuesto representado por la fórmula (I) mencionado más adelante tiene excelente actividad inhibidora TNAP con base en su estructura química específica, tiene además excelentes propiedades en términos de las propiedades fisicoquímicas (por ejemplo, estabilidad) de un producto farmacéutico, y sirve como un producto farmacéutico seguro y útil como un agente profiláctico o terapéutico para una condición patológica o una enfermedad asociada con la calcificación ectópica. Sobre la base de estos hallazgos, se ha desarrollado la presente invención.

Específicamente, el compuesto de la presente invención tiene excelentes propiedades en términos de actividad inhibidora de TNAP, solubilidad, permeabilidad de la membrana celular, capacidad de absorción oral, concentración en la sangre, estabilidad metabólica, penetración del tejido, biodisponibilidad (de aquí en adelante, también referido como BA), actividad *in vitro*, actividad *in vivo*, actividad *ex vivo*, aparición rápida de la eficacia del fármaco, persistencia de la eficacia del fármaco, estabilidad física, interacción del fármaco, seguridad (por ejemplo, cardiotoxicidad o hepatotoxicidad), etc., y es útil como un producto farmacéutico [en particular, un producto farmacéutico para el tratamiento o profilaxis (preferiblemente tratamiento) de pseudoxantoma elástico (PXE), calcificación arterial generalizada de la infancia (GACI), displasia craniometafisaria (CMD), osificación del ligamento amarillo (OYL), osificación del ligamento flavum, calcificación arterial debido a la deficiencia de CD73 (ACDC),

calcificación de las articulaciones y arterias (CALJA), artrosis deformante, osteoartritis, anquilosis de la articulación, calcificación infantil arterial idiopática (IIAC), espondilitis anquilosante (AS), calcinosis tumoral (TC), heteroplasia ósea progresiva (POH), síndrome de Keutel, calcificación vascular asociada con

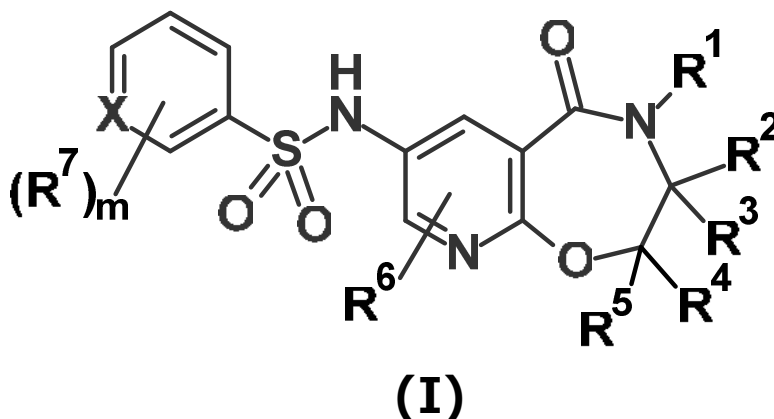
5 insuficiencia renal crónica (incluyendo glomerulonefritis, nefropatía IgA, nefropatía hipertensiva y nefropatía diabética) e hiperplasia paratiroidea secundaria, calcificación metastásica, calcifilaxis, tendinitis calcifica del músculo colli largo, fibrodisplasia osificante progresiva (FOP), estenosis aórtica calcificada, pericarditis

10 calculosa, calcificación vascular aterosclerótica, arteriopatía urémica calcificada (CUA), enfermedad de Kawasaki, calcificación debida a la obesidad y el envejecimiento, calcificación arterial tibial, metástasis ósea, calcificación

15 ligamento longitudinal posterior (OPLL), osificación del ligamento longitudinal anterior (OALL), hiperostosis esquelético difusa idiopática (DISH), calcificación de meniscos, o calcificación peritoneal].

La presente invención proporciona:

(1) un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I):



en donde

R¹ representa

un átomo de hidrógeno,

- 5 un grupo alquilo C₁₋₆ (en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de los siguientes sustituyentes:

un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno a tres grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos halógeno, un grupo amino

- 10 opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos alquilos C₁₋₆, un grupo arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados a partir del grupo de sustituyentes AB, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y

- 15 azufre y opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados a partir del grupo de sustituyentes ^AB, un grupo carboxilo, un grupo alquilcarbonilo C₁₋₆, un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido por

uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos alquilo C_{1-6} , un grupo heterociclicarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo aminocarboniloxilo opcionalmente sustituido

5 por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos alquilo C_{1-6} , un grupo heterociclicarboniloxilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre),

un grupo cicloalquilo C_{3-8} (en donde el grupo cicloalquilo está opcionalmente

10 sustituido por uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de los siguientes sustituyentes:

un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno a tres grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos de halógeno, un grupo cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido por uno a tres grupos, que pueden ser

15 los mismos o diferentes grupos halógeno, un grupo arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos halógeno, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que

20 pueden ser los mismos o diferentes grupos halógeno,

un grupo carboxilo, un grupo alquilcarbonilo C_{1-6} , un grupo alcoxicarbonilo C_{1-6} , un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos alquilo C_{1-6} , un grupo heterociclicarbonilo

saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo aminocarboniloxilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos alquilo C₁₋₆, un grupo
5 heterociclilcarboniloxilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un grupo halógeno, y un grupo ciano), un grupo arilo C₆₋₁₀ (en donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno a dos grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de los siguientes
10 sustituyentes:

un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno a tres grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos halógeno, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido por uno a tres grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos halógeno, un grupo alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente
15 sustituido por uno a tres grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos halógeno, un grupo arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado del grupo sustituyente AB, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente sustituidos
20 por un grupo seleccionado del grupo sustituyente A^B, un grupo carboxilo, un grupo amino opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos alquilo C₁₋₆, un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser

los mismos o diferentes grupos alquilo C_{1-6} , un grupo heterociclilcarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo aminocarboniloxilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser

5 los mismos o diferentes grupos alquilo C_{1-6} , un grupo heterociclilcarboniloxilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre, un grupo halógeno, y un grupo ciano), o un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser los mismos o
10 diferentes, seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre (en donde el grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados a partir de los siguientes sustituyentes:

un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno a tres
15 grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos halógeno, un grupo cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido por uno a tres grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos halógeno, un grupo alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por uno a tres grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos halógeno,

20 un grupo arilo C_{6-10} , un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo carboxilo, un grupo amino, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden

ser los mismos o diferentes grupos alquilo C_{1-6} , un grupo heterociclicarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo aminocarboniloxilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que

5 pueden ser los mismos o diferentes grupos alquilo C_{1-6} , un grupo heterociclicarboniloxilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre,

un grupo halógeno, y un grupo ciano),

10 R^2 y R^3 son iguales o diferentes y cada uno representan

un átomo de hidrógeno,

un grupo alquilo C_{1-6} (en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno a tres grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de los siguientes sustituyentes:

15 un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo C_{1-6} opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado a partir del grupo sustituyente A^C ,

un grupo cicloalquilo C_{3-8} opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado del grupo sustituyente AB, un grupo arilo C_{6-10} opcionalmente sustituido por uno o dos grupos seleccionados a partir del grupo de sustituyentes AB, un grupo heterociclilo

20 de 3 a 10 miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre y opcionalmente sustituidos por uno o dos grupos seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A^B ,

un grupo carboxilo, un grupo alquilcarbonilo C₁₋₆, un grupo alcoxilcarbonilo C₁₋₆,
un grupo amino opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser
los mismos o diferentes grupos alquilo C₁₋₆,

un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que

5 pueden ser los mismos o diferentes grupos alquilo C₁₋₆, un grupo
heterociclilcarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos
heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre
nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo aminocarboniloxilo opcionalmente sustituido
por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos alquilo C₁₋₆,

10 un grupo heterociclilcarboniloxilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o
dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de
nitrógeno, oxígeno, y azufre,

un grupo halógeno, y un grupo ciano),

un grupo arilo C₆₋₁₀ (en donde el grupo arilo está opcionalmente sustituido por uno

15 a dos grupos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de los
siguientes sustituyentes:

un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno a tres
grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos halógeno,

un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado a partir

20 del grupo sustituyente AD, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido por

un grupo seleccionado del grupo sustituyente A^D, un grupo arilo C₆₋₁₀
opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado del grupo sustituyente A^D,

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene uno a cuatro

heteroátomos, que puede ser el mismo o diferente, seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre y puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado a partir del grupo sustituyente A^D,

un grupo amino opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser
5 los mismos o diferentes grupos alquilo C₁₋₆,

un grupo carboxilo, un grupo alquilcarbonilo C₁₋₆, un grupo alcoxycarbonilo C₁₋₆, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos alquilo C₁₋₆, un grupo heterociclicarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden

10 ser los mismos o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo aminocarboniloxilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos alquilo C₁₋₆, un grupo heterociclicarboniloxilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de
15 nitrógeno, oxígeno, y azufre,

un grupo halógeno, y un grupo ciano),

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre (en donde el grupo heterociclilo está opcionalmente
20 sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados a partir de los siguientes sustituyentes:

un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por uno a tres grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos halógeno,

un grupo alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado a partir del grupo sustituyente AD, un grupo cicloalquilo C₃₋₈ opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado del grupo sustituyente A^D, un grupo arilo C₆₋₁₀ opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado del grupo sustituyente A^D,
5 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos, que puede ser el mismo o diferente, seleccionado a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre y puede ser opcionalmente sustituido por un grupo seleccionado a partir del grupo sustituyente A^D,
un grupo amino opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser
10 los mismos o diferentes grupos alquilo C₁₋₆,
un grupo carboxilo, un grupo alquilcarbonilo C₁₋₆, un grupo alcoxicarbonilo C₁₋₆, un grupo aminocarbonilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos alquilo C₁₋₆, un grupo heterociclicarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden
15 ser los mismos o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo aminocarboniloxilo opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos alquilo C₁₋₆, un grupo heterociclicarboniloxilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados a partir de
20 nitrógeno, oxígeno, y azufre,
un grupo halógeno, y un grupo ciano),

un grupo alquilcarbonilo C1-6 (en donde el grupo alquilcarbonilo está sustituido opcionalmente por uno a tres grupos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A^E),

5 un grupo arilcarbonilo C6-10 (en donde el grupo arilcarbonilo está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir del grupo de sustituyentes AE y un grupo halogenoalquilo C₁₋₆),

10 un grupo heterociclilcarbonilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre (en donde el grupo heterociclilcarbonilo está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir del grupo de sustituyentes AE y un grupo halogenoalquilo C₁₋₆),

un grupo carboxilo,

15 un grupo alcoxilcarbonilo C1-6 (en donde el grupo alcoxilcarbonilo está sustituido opcionalmente por uno a tres grupos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A^F),

un grupo aminocarbonilo (en donde el grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos alquilo C1-6, cada uno opcionalmente sustituido por uno a tres grupos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir del grupo sustituyente A^F),

20

un grupo arilaminocarbonilo C₆₋₁₀ (en donde el grupo arilaminocarbonilo está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A^E y un grupo halogenoalquilo C₁₋₆),

5 un grupo heterociclicarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre (en donde el grupo heterociclicarbonilo está opcionalmente sustituido por uno a tres grupos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A^F, o

10 un grupo heterociclicaminocarbonilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre (en donde el grupo heterociclicaminocarbonilo está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A^E y un grupo
15 halogenoalquilo C₁₋₆),
o

los grupos alquilo C₁₋₆ de R₂ y R₃ están unidos opcionalmente entre sí para formar un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros o para formar un anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros a través de un átomo de nitrógeno o
20 átomo de oxígeno (en donde un átomo de nitrógeno en el anillo heterocíclico saturado de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido por un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilcarbonilo C₁₋₆, un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆),

R^4 y R^5 son iguales o diferentes y cada uno representan

un átomo de hidrógeno,

un grupo alquil C1-6 (en donde el grupo alquil está sustituido opcionalmente por uno a tres grupos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir

5 del grupo de sustituyentes A^F),

un grupo arilo C6-10 (en donde el grupo alquil está sustituido opcionalmente por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A^G), o

10 un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre (en donde el grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A^G),

R^6 representa un átomo de hidrógeno, un grupo hidroxilo o un grupo alquilo
15 C_{1-6} (R^6 es un sustituyente de carbono del anillo de piridinilo, no un sustituyente de nitrógeno),

cada sustituyente R^7 puede ser igual o diferente y puede cada uno representar

un grupo alquil C1-6 (en donde el grupo alquil está sustituido opcionalmente por uno a tres grupos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir

20 del grupo de sustituyentes A^H),

un grupo alcoxilo C1-6 (en donde el grupo alcoxilo está sustituido opcionalmente por uno a tres grupos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A^H),

un grupo halógeno,

- 5 un grupo arilo C6-10 (en donde el grupo alquil está sustituido opcionalmente por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A^G),

un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir de

- 10 nitrógeno, oxígeno y azufre (en donde el grupo heterociclilo está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A^G),

un grupo hidroxilo,

un grupo amino (en donde el grupo amino está opcionalmente sustituido por uno o

- 15 dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos alquilo C1-6, cada uno opcionalmente sustituido por uno a tres grupos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir del grupo sustituyente A^J),

un grupo carboxilo,

un grupo alcoxilocarbonilo C1-6 (en donde el grupo alcoxycarbonilo está sustituido

- 20 opcionalmente por uno a tres grupos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir del grupo de sustituyentes A^J),

un grupo aminocarbonilo (en donde el grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos

alquilo C₁₋₆, cada uno opcionalmente sustituido por uno a tres grupos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir del grupo sustituyente A^J), o

un grupo ciano,

5 X representa -CH=, -C(-R⁷)=, o -N =,

m representa un entero seleccionado a partir de 1 a 4, y

los grupos sustituyentes representan

A^B: un grupo hidroxilo, un grupo alquilo C₁₋₆ (en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por uno a tres grupos halógeno), un grupo alcoxilo C₁₋₆

10 (en donde el grupo alcoxilo está opcionalmente sustituido por uno a tres grupos halógeno), un grupo halógeno, un grupo amino, y un grupo ciano;

A^C: un grupo arilo C₆₋₁₀, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, y un grupo halógeno;

15 A^D: un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo C¹⁻⁶, un grupo amino, un grupo halógeno, y un grupo ciano;

A^E: un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo C₆₋₁₀, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir de

20 nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo amino (donde el grupo amino está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos alquilo C₁₋₆), un grupo halógeno, y un grupo ciano;

A^F: un grupo alcoxilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo C₆₋₁₀, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo halógeno, y un grupo ciano;

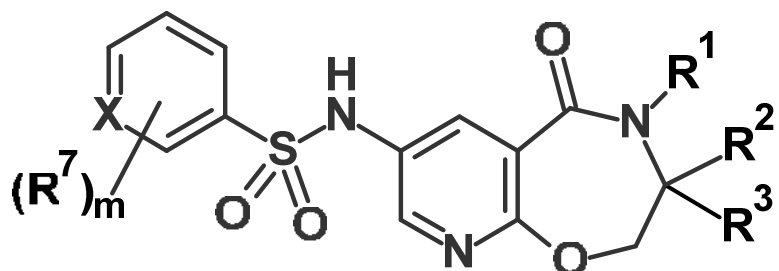
- 5 A^G: un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo C₁₋₆, un grupo amino (donde el grupo amino está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos alquilo C₁₋₆), un grupo halógeno, y un grupo ciano;

- A^H: un grupo hidroxilo, un grupo alcoxilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo C₆₋₁₀, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene uno a cuatro
10 heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes , seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno y azufre, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆, un grupo aminocarbonilo (en donde el grupo aminocarbonilo está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos alquilo C₁₋₆), un grupo amino (donde el grupo amino está opcionalmente sustituido
15 por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos alquilo C₁₋₆), un grupo halógeno, y un grupo ciano; y

- A^J: un grupo alcoxilo C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo arilo C₆₋₁₀, un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes , seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno
20 y azufre, un grupo carboxilo, un grupo alcóxicarbonilo C₁₋₆, un grupo aminocarboxilo (donde el grupo aminocarboxilo está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos, que pueden ser los mismos o diferentes grupos alquilo C₁₋₆), un grupo halógeno, y un grupo ciano,

o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

(2) un compuesto representado por la siguiente fórmula general (I):



(Ia)

en donde

5 R¹ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ (en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo o grupo alcoxilo C₁₋₆), un grupo arilo C₆₋₁₀, o un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados a partir de nitrógeno, oxígeno, y azufre,

10 R² y R³ son los mismos o diferentes y cada uno representan un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆ (en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo), o

los grupos alquilo C₁₋₆ de R² y R³ están unidos opcionalmente entre sí para formar un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros,

15 cada sustituyente R⁷ puede ser el mismo o diferente y puede representar un grupo alcoxilo C₁₋₆ (donde el grupo alcoxilo está opcionalmente sustituido por uno a tres grupos halógeno) o un grupo halógeno,

X representa -CH=, -C(-R⁷)=, o -N =, y

m representa un entero de 1 o 2;

o una sal farmacologicamente aceptable del mismo;

5 (3) un compuesto de acuerdo con el numeral (2) anterior, en donde R¹ es un átomo de hidrógeno;

(4) un compuesto según el numeral anterior (2), en donde R² y R³ son iguales o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno o los grupos alquilo C1-6 de R² y R³ están unidos opcionalmente entre sí para formar un anillo carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros;

(5) un compuesto según el numeral anterior (2), en donde cada sustituyente R⁷ puede ser igual o diferente y puede representar un grupo metoxi, un grupo etoxi, un grupo trifluorometoxi, fluoro o cloro;

(6) un compuesto según el numeral anterior (1) seleccionado del grupo que consta de:

5-cloro-2-metoxi-N-(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido [3,2-f][1,4]
oxazepin-7-il)bencenosulfonamida;

5-fluoro-2-metoxi-N- (4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido [3,2-f][1,4]
oxazepin-7-il) bencenosulfonamida;

20 5-cloro-N-[4-(2-hidroxietil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido [3,2-f][1,4]
oxazepin-7-il] -2-metoxibencenosulfonamida;

5-fluoro-2-metoxi-N-[(3S) -3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido [3,2-f] [1,4]
oxazepin-7-il]bencenosulfonamida;

5-cloro-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f] [1,4]
oxazepin-7-il] -2-metoxibencenosulfonamida;

5-fluoro-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-pirido[3,2-f] [1,4]
oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida;

5 5-bromo-N-[(3S) -3- (hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido [3,2-f] [1,4]
oxazepin-7-il] -2-metoxibencenosulfonamida;

5-cloro-N-[(3S) -3- (2-hidroxietil) -5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido [3,2-f] [1,4]
oxazepin-7-il] -2-metoxibencenosulfonamida; y

sales farmacologicamente aceptables del mismo.

10 (7) un compuesto según el numeral anterior (1) seleccionado del grupo que
consta de:

5-cloro-2-metoxi-N- (5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f] [1,4] oxazepin-7-
il)bencenosulfonamida;

15 5-cloro-N- (5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido [3,2-f] [1,4]oxazepin-7-il)-2-
(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;

5-cloro-N-[(3S)-3-(hidroximetil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2 - f] [1,4]
oxazepin-7-il]-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;

5-fluoro-2-metoxi-N- (5'-oxo-4',5'-dihidroespiro [ciclopropano-1,3'-pirido [3,2-
f] [1,4]oxazepin] -7'- il) bencenosulfonamida;

20 5-cloro-N- (5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f] [1,4]
oxazepin] -7'-il)-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;

5-fluoro-N- (5'-oxo-4',5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f] [1,4]
oxazepin] -7'-il)-2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida;

2,5-dimetoxi- N - (5'-oxo-4' , 5'-dihidroespiro [ciclopropano-1,3'-pirido [3,2-f] [1,4] oxazepin] -7'-il) bencenosulfonamida; y sales farmacológicamente aceptables de los mismos;

(8) un compuesto según el numeral (1) anterior, donde el compuesto es 5-fluoro-2-metoxi-N- (5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido [3,2-f] [1,4] oxazepin-7-il) bencenosulfonamida, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

(9) un compuesto según el numeral anterior (1), donde el compuesto es 5-cloro-2-metoxi-N- (5'-oxo-4',5'-dihidroespiro [ciclopropano-1,3'-pirido[3,2-f] [1,4] oxazepin] -7'-il) bencenosulfonamida, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo;

(10) un compuesto según el numeral anterior (1), donde el compuesto es 2-etoxi-5-fluoro-N- (5'-oxo-4' ,5'-dihidroespiro[ciclopropano-1,3'-pirido [3,2-f][1,4] oxazepin] -7'- il) bencenosulfonamida, o una sal farmacológicamente aceptable del mismo.

(11) un compuesto según los anteriores numerales (1) a (10), en el que la sal farmacológicamente aceptable es la sal de sodio;

(12) un compuesto según los anteriores numerales (1) a (10), en el que la sal farmacológicamente aceptable es la sal de potasio;

(13) una composición farmacéutica que comprende un compuesto según los numerales anteriores (1) a (10) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un ingrediente activo;

(14) la composición farmacéutica de acuerdo con el numeral anterior (13), en donde la composición farmacéutica se destina para el tratamiento o la profilaxis de

la calcificación ectópica, pseudoxantoma elástico (PXE), calcificación arterial generalizada de la infancia (GACI), calcificación de las articulaciones y arterias (CALJA), calcificación vascular en CKD/ESRD, calcifilaxis, osificación de los ligamentos posteriores longitudinales (OPLL), osificación de los ligamentos amarillos (OYLL), o estenosis aórtica;

(15) un inhibidor de TNAP que comprende un compuesto según los anteriores numerales (1) a (10) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo como un ingrediente activo;

(16) un método para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de calcificación ectópica, pseudoxantoma elástico (PXE), calcificación arterial generalizada de la infancia (GACI), calcificación de las articulaciones y arterias (CALJA), calcificación vascular en CKD/ESRD, calcifilaxis, osificación de los ligamentos posteriores longitudinales (OPLL), osificación de los ligamentos amarillos (OYLL), y estenosis aórtica, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según los anteriores numerales (1) a (10) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo a un sujeto en necesidad del mismo;

(17) un método según el numeral (16), en el que la enfermedad o afección es pseudoxantoma elástico (PXE);

(18) un método para inhibir TNAP en un sujeto, que comprende administrar una cantidad eficaz de un compuesto según los numerales anteriores (1) a (10) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo al sujeto;

(19) un método según los numerales anteriores (16) a (18), en donde el sujeto es un humano;

(20) el uso de un compuesto según los numerales anteriores (1) a (10) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para la fabricación de una composición farmacéutica;

(21) un compuesto según los numerales anteriores (1) a (10) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de la enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de calcificación ectópica, pseudoxantoma elástico (PXE), calcificación arterial generalizada de la infancia (GACI), calcificación de las articulaciones y arterias (CALJA), calcificación vascular en CKD/ESRD, calcifilaxis, osificación de ligamentos posteriores longitudinales (OPLL), osificación de ligamentos amarillos (OYLL), y estenosis aórtica; y

(22) un compuesto según los numerales anteriores (1) a (10) o una sal farmacológicamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento de pseudoxantoma elástico (PXE).

En la presente invención, el "grupo alquilo C1-6" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de los mismos pueden incluir los grupos metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, terc-butilo, n-pentilo, isopentilo, 2-metilbutilo, neopentilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, isohexilo, 4- metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo,

2,3-dimetilbutilo, y 2-etilbutilo. Para R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , o A^B , el grupo alquilo C1-6 es preferiblemente un grupo alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, más preferiblemente un grupo etilo o metilo.

En la presente invención, el "grupo alquilcarbonilo C1-6" se refiere al "grupo alquilo C1-6" mencionado anteriormente unido a un grupo carbonilo. Ejemplos de los mismos pueden incluir los grupos metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-propilcarbonilo, n-butilcarbonilo, isobutilcarbonilo, s-butilcarbonilo, terc-butilcarbonilo, n-pentilcarbonilo, isopentilcarbonilo, 2-metilbutilcarbonilo, neopentilcarbonilo, 1-etilpropilcarbonilo, n-hexilcarbonilo, isohexilcarbonilo, 4-metilpentilcarbonilo, 3-metilpentilcarbonilo, 2-metilpentilcarbonilo, 1-metilpentilcarbonilo, 3,3-dimetilbutilcarbonilo, 2,2-dimetilbutilcarbonilo, 1,1-dimetilbutilcarbonilo, 1,2-dimetilbutilcarbonilo, 1,3-dimetilbutilcarbonilo, 2,3-dimetilbutilcarbonilo, y 2-etilbutilcarbonilo. Para R^1 , R^2 , o R^3 , el grupo alquilcarbonilo C1-6 es preferiblemente un grupo alquilcarbonilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, lo más preferiblemente un grupo metilcarbonilo.

En la presente invención, el "grupo cicloalquilo C3-8" se refiere a un grupo hidrocarbonado cíclico saturado de 3 a 8 miembros. Ejemplos de los mismos pueden incluir ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Para R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , A^E , A^F , A^H , o A^J , el grupo cicloalquilo C3-8 es preferiblemente un grupo hidrocarburo cíclico saturado de 3 a 6 miembros, más preferiblemente un grupo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, o ciclohexilo.

En la presente invención, el "grupo arilo C6-10" se refiere a un grupo hidrocarburo aromático que tiene 6 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de los

mismos pueden incluir fenilo, indenilo y naftilo. Para R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^7 , A^C , A^E , A^F , A^H , or A^J , el grupo arilo C6-10 es preferiblemente un grupo fenilo.

En la presente invención, el "grupo alcoxi C1-6" se refiere al "grupo alquilo C1-6" mencionado anteriormente unido a un átomo de oxígeno. Ejemplos de los mismos pueden incluir grupos alcoxi lineales o ramificados cada uno con 1 a 6 átomos de carbono, tales como metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, s-butoxi, terc-butoxi, n-pentoxi, isopentoxi, 2 -metilbutoxi, neopentoxi, n-hexiloxi, 4-metilpentoxi, 3-metilpentoxi, 2-metilpentoxi, 3,3-dimetilbutoxi, 2,2-dimetilbutoxi, 1,1-dimetilbutoxi, 1,2 dimetilbutoxi, 1,3-dimetilbutoxi, y 2,3-dimetilbutoxi. Para R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , A^B , A^D , A^E , A^F , A^G , A^H , o A^J , el grupo alcoxi C1-6 es preferiblemente un grupo metoxi o etoxi.

En la presente invención, el "grupo alcóxicarbonilo C1-6" se refiere al grupo "grupo alcoxi C1-6" unido a un grupo carbonilo. Ejemplos de los mismos pueden incluir grupos alcóxicarbonilo lineales o ramificados cada uno con 1 a 6 átomos de carbono, tales como metóxicarbonilo, etóxicarbonilo, n-propóxicarbonilo, isopropóxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isobutoxicarbonilo, s-butoxicarbonilo, terc-butoxicarbonilo, n-pentóxicarbonilo, isopentóxicarbonilo, 2 -metilbutoxicarbonilo, neopentóxicarbonilo, n-hexilóxicarbonilo, 4-metilpentóxicarbonilo, 3-metilpentóxicarbonilo, 2-metilpentóxicarbonilo, 3,3-dimetilbutoxicarbonilo, 2,2-dimetilbutoxicarbonilo, 1,1-dimetilbutoxicarbonilo, 1,2-dimetilbutoxicarbonilo, 1,3-dimetilbutoxicarbonilo y 2,3-dimetilbutoxicarbonilo. Para R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , A^H , o A^J , el grupo alcóxicarbonilo C1-6 es preferiblemente un grupo metóxicarbonilo o etóxicarbonilo.

En la presente invención, el "grupo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" se refiere a un grupo heterocíclico saturado de 7 a 4 miembros que contiene uno o dos átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de los mismos pueden incluir los grupos oxetanilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, y 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazolilo.

En la presente invención, el "grupo heterocíclico saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" se refiere al grupo heterocíclico saturado de 7 a 4 miembros antes mencionado que contiene uno o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" unidos a un grupo carbonilo. Ejemplos de los mismos pueden incluir grupos morfolinilcarbonilo, tiomorfolinilcarbonilo, pirrolidinilcarbonilo, pirrolinilcarbonilo, piperidinilcarbonilo, piperazinilcarbonilo, tetrahidrofuranilcarbonilo, tetrahidropiranilcarbonilo, y 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazolilcarbonilo.

En la presente invención, el "grupo heterocíclicarbonilo saturado de 4 a 7 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" se refiere al grupo heterocíclicarbonilo saturado de 7 a 4 miembros antes mencionado que contiene uno o dos heteroátomos, los cuales pueden ser iguales o diferentes,

seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" unidos a un grupo de oxígeno. Ejemplos de los mismos pueden incluir morfolinilcarboniloxi, tiomorfolinilcarboniloxi, pirrolidinilcarboniloxi, pirrolinilcarboniloxi, piperidinilcarboniloxi, piperazinilcarboniloxi, tetrahidrofuranilcarboniloxi, 5 tetrahidropiranilcarboniloxi, y los grupos 5-oxo-4,5-dihidro-1,2,4-oxadiazolilcarboniloxi.

En la presente invención, el "grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" se refiere a un grupo 10 heterocíclico de 3 a 10 miembros que contiene uno a cuatro átomos de nitrógeno, oxígeno y azufre. Ejemplos de los mismos pueden incluir los grupos enumerados como los ejemplos del "grupo heterociclilo de 4 a 7 miembros antes mencionado" que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre", y grupos heterocíclicos aromáticos 15 tales como furilo, tienilo, pirrolilo, azepinilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, triazolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, y pirazinilo. El "grupo heterocíclico de 3 a 10 miembros" puede ser fusionado con un grupo cíclico adicional. Ejemplos de los mismos pueden incluir grupos de benzofuranilo, 20 cromenilo, indolizinilo, isoindolilo, indolilo, indazolilo, purinilo, quinolizinilo, isoquinolilo, quinolilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, isoindolinilo, 2,3-dihidro-1-benzofuranilo, 3,4-dihidro- 1H-isocromenilo, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo, y 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo.

En la presente invención, el "grupo heterociclilcarbonilo de 3 a 10 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" se refiere al "grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser
5 iguales o diferentes, seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre" antes mencionado unido a un grupo carbonilo. Ejemplos de los mismos pueden incluir los grupos enumerados como los ejemplos del "grupo heterociclilcarbonilo saturado de 4 a 7 miembros antes mencionado" que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre
10 nitrógeno, oxígeno y azufre", y grupos carbonilo de grupos heterocíclicos aromáticos tales como grupos furilcarbonilo, tienilcarbonilo, pirrolilcarbonilo, azepinilcarbonilo, pirazolilcarbonilo, imidazolilcarbonilo, oxazolilcarbonilo, oxadiazolilcarbonilo, isoxazolilcarbonilo, tiazolilcarbonilo, isotiazolilcarbonilo, 1,2,3-oxadiazolilcarbonilo, triazolilcarbonilo, tetrazolilcarbonilo, tiadiazolilcarbonilo,
15 piranilcarbonilo, piridilcarbonilo, piridazinilcarbonilo, pirimidinilcarbonilo, y pirazinilcarbonilo.

En la presente invención, el "grupo heterociclilaminocarbonilo de 3 a 10 miembros que contiene uno o dos heteroátomos, que pueden ser los mismos o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre" se refiere al "grupo
20 heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser iguales o diferentes, seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre" unido a un grupo carbonilo a través de un grupo amino. Ejemplos de los mismos pueden incluir grupos aminocarbonilo de grupos heterocíclicos aromáticos tales

como grupos furilaminocarbonilo, tienilaminocarbonilo, pirrolilaminocarbonilo, azepinilaminocarbonilo, pirazolilaminocarbonilo, imidazolilaminocarbonilo, oxazolilaminocarbonilo, oxadiazolilaminocarbonilo, isoxazolilaminocarbonilo, tiazolilaminocarbonilo, isotiazolilaminocarbonilo, 1,2,3-oxadiazolilaminocarbonilo, triazolilaminocarbonilo, tetrazolilaminocarbonilo, tiadiazolilaminocarbonilo, 5 piranilaminocarbonilo, piridilaminocarbonilo, piridazinilaminocarbonilo, pirimidinilaminocarbonilo y pirazinilaminocarbonilo.

En la presente invención, el "grupo halógeno" se refiere a un grupo fluoro, cloro, bromo, o yodo. Para R^1 , R^2 , R^3 , R^7 , A^B , A^C , A^D , A^E , A^F , A^G , A^H , o A^J , el 10 grupo halógeno es preferiblemente un fluoro, cloro, o bromo.

Preferiblemente, R^1 de la presente invención es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C1-6 (en donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido por un grupo hidroxilo o grupo alcoxi C1-6), un grupo arilo C6-10, o un grupo heterociclilo de 3 a 10 miembros que contiene de uno a cuatro heteroátomos, que pueden ser 15 iguales o diferentes, seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Preferiblemente, R^2 y R^3 de la presente invención son los mismos o diferentes y representan cada uno un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C1-6 (donde el grupo alquilo está opcionalmente sustituido con un grupo hidroxilo), o los grupos alquilo C1-6 de R^2 y R^3 están unidos entre sí para formar un anillo 20 carbocíclico saturado de 3 a 6 miembros.

Preferiblemente, cada uno de R_4 y R_5 de la presente invención es un átomo de hidrógeno.

Preferiblemente, R^6 de la presente invención es un átomo de hidrógeno.

Preferiblemente, cada R⁷ de la presente invención, que puede ser el mismo o diferente, representa un grupo alcoxi C1-6 (donde el grupo alcoxi está opcionalmente sustituido por uno a tres grupos halógeno) o un grupo halógeno.

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede formar una sal con una base. Dicha sal con una base se incluye en el alcance de la presente invención. Ejemplos de la sal con una base pueden incluir: sales de metales alcalinos tales como sal de litio, sal de sodio, sal de potasio y sal de cesio; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de magnesio, sal de calcio y sal de bario; sales de compuestos de nitrógeno inorgánicos tales como sal de amonio y sal de hidrazina; sales de aminas primarias tales como sal de metilamina, sal de etilamina, sal de n-propilamina, sal de isopropilamina, sal de n-butilamina, sal de 2-butilamina, sal de isobutilamina, sal de terc-butilamina; sales de aminas secundarias tales como sal de dimetilamina, sal de dietilamina, sal de diisopropilamina, sal de pirrolidina, sal de piperidina, y sal de morfolina; sales de aminas terciarias, tales como sal de trietilamina y sal de N-metilmorfolina; y sales de aminas aromáticas tales como sal de piridina, sal de piridina 4- (N, N-dimetilamino)piridina, sal de imidazol y sal de 1-metilimidazol. La sal es preferiblemente una sal de metal alcalino, más preferiblemente sal de sodio o sal de potasio. El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede formar cualquier proporción de una sal con una base. Las sales respectivas con bases o mezclas de las mismas están incluidas en el alcance de la presente invención.

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede formar una sal de adición de ácido, en función de su sustituyente. Tal sal de adición de ácido se incluye en el alcance de la presente invención. El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención puede
5 formar cualquier proporción de una sal de adición de ácido, en función de su sustituyente. Las respectivas sales de adición de ácido (ej., sal de amonoácido y sal de hemi-ácido o mezclas de las mismos se incluyen en la sal de la presente invención.

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente
10 invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo puede formar un anhidrato, un hidrato o un solvato. Las formas respectivas o mezclas de las mismas están incluidas en el alcance de la presente invención.

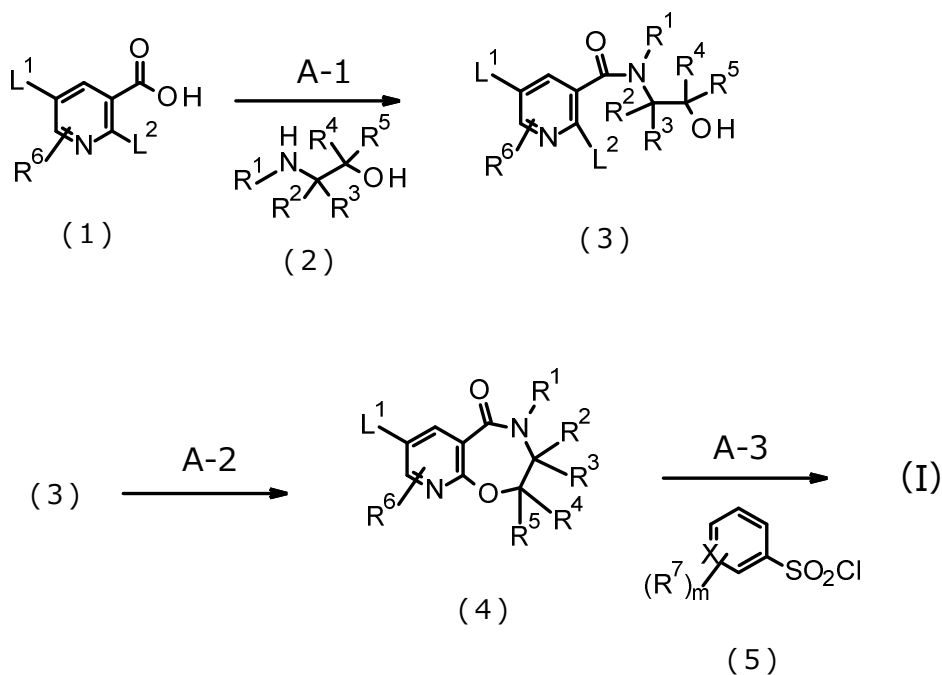
Cuando el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene al menos un
15 centro asimétrico, doble enlace carbono-carbono, quiralidad axial, tautomería, o similares, pueden existir isómeros ópticos (incluyendo enantiómeros y diastereómeros), isómeros geométricos, isómeros rotacionales, y tautómeros. Estos isómeros y mezclas de los mismos están representados por una sola fórmula, tal como la fórmula (I). La presente invención abarca estos isómeros y
20 mezclas (incluyendo los racematos) de los mismos en cualquier proporción.

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo puede formar un compuesto isotópico por la sustitución de uno o más átomos que constituyen el

compuesto o la sal con isótopos en proporciones no naturales. Los isótopos pueden ser radiactivos o no radiactivos. Ejemplos de los mismos incluyen deuterio (^2H ; D), tritio (^3H ; T), carbono-14 (^{14}C), y yodo-125 (^{125}I). El compuesto isotópico radiactivo o no radiactivo se puede utilizar como un producto farmacéutico para el tratamiento o profilaxis de una enfermedad, un reactivo para la investigación (por ejemplo, un reactivo para el ensayo), un agente de diagnóstico (por ejemplo, un agente de imágenes de diagnóstico), o similares. La presente invención abarca estos compuestos isotópicos radiactivos o no radiactivos.

El compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención se puede producir mediante, por ejemplo, el siguiente método:

Método A



En las fórmulas estructurales de los compuestos en el método A y de la descripción a continuación, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , m y X son como se definen en la fórmula (I) ;

L^1 representa un grupo nitro, un grupo halógeno, o un grupo amino y es preferiblemente un grupo nitro o un grupo bromo; y

L^2 representa un grupo halógeno y preferiblemente es un grupo cloro.

Cuando un compuesto que sirve como sustrato reactivo en la reacción de cada etapa en el método A tiene un grupo inhibidor de la reacción de interés, tal como un grupo amino, un grupo hidroxilo, o un grupo carboxilo, un grupo protector apropiado puede ser introducido al grupo funcional y el grupo protector introducido se pueden eliminar, si es necesario. Un grupo protector tal no está particularmente limitado siempre y cuando el grupo protector sea uno que se use generalmente. El grupo protector puede ser un grupo protector descrito en, por ejemplo, TW Greene, P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, cuarta edición, 2007, John Wiley & Sons, Inc. Las reacciones para la introducción y eliminación de estos grupos protectores puede llevarse a cabo de acuerdo con métodos rutinarios tales como los métodos descritos en la literatura.

El disolvente para uso en la reacción de cada etapa en el método A no está particularmente limitado siempre que el disolvente disuelva parcialmente los materiales de partida sin inhibir la reacción. El disolvente se selecciona entre, por ejemplo, el siguiente grupo de disolvente: hidrocarburos alifáticos tales como hexano, pentano, heptano, éter de petróleo, y ciclohexano; hidrocarburos aromáticos tales como tolueno, benceno y xileno; hidrocarburos halogenados tales

como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, dicloroetano, clorobenceno, y diclorobenceno; éteres tales como éter dietílico, éter diisopropílico, éter ciclopentilmetilo, t-butil metil éter, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, dimetoxietano y éter dimetílico de dietilen glicol; cetonas tales como acetona, metil
5 etil cetona, metil isobutil cetona, y ciclohexanona; ésteres tales como acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de propilo, acetato de butilo y carbonato de dietilo; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo, butironitrilo, e isobutironitrilo; ácidos orgánicos tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, y ácido pentafluoropropiónico; alcoholes tales como metanol,
10 etanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, 2-metil-1-propanol, y 2-metil-2-propanol; amidas tales como formamida, N, N-dimetilformamida, N, N-dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N, N'-dimetilpropilenurea, y hexametilfosforotriamida; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y sulfolano; agua; y sus mezclas.

15 El ácido para uso en la reacción de cada etapa en el método A mencionado anteriormente no está particularmente limitado siempre que el ácido no inhiba la reacción. El ácido se selecciona de entre los siguientes grupos de ácidos: ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, y ácido nítrico; ácidos orgánicos tales como ácido
20 fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido trifluoroacético, y ácido pentafluoropropiónico; y ácidos sulfónicos orgánicos tales como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, y ácido canforsulfónico.

La base para uso en la reacción de cada etapa en el método A mencionado anteriormente no está particularmente limitada siempre que el ácido no inhiba la reacción. La base se selecciona entre los siguientes grupos de bases: carbonatos de metales alcalinos tales como carbonato de litio, carbonato de sodio, 5 carbonato de potasio, y carbonato de cesio; bicarbonatos de metales alcalinos tales como bicarbonato de litio, bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio; hidróxidos de metales alcalinos tales como hidróxido de litio, hidróxido de sodio, e hidróxido de potasio; hidróxidos de metales alcalinotérreos tales como hidróxido de calcio e hidróxido de bario; fosfatos de metales alcalinos tales como fosfato de 10 sodio y fosfato de potasio; hidruros de metales alcalinos tales como hidruro de litio, hidruro de sodio, e hidruro de potasio; amidas de metales alcalinos tales como amida de litio, amida de sodio, y amida de potasio; alcóxidos metálicos tales como metóxido de litio, metóxido de sodio, etóxido de sodio, terc-butóxido de sodio, y terc-butóxido de potasio; amidas de litio tales como diisopropilamida de litio (LDA), 15 cyclohexilisopropilamida de litio, y tetrametilpiperazida de litio; sililamidas de metales alcalinos tales como bistrimetilsililamida de litio, bistrimetilsililamida de sodio y bistrimetilsililamida de potasio; alquil-litios tales como metil-litio, n-butil-litio, sec-butil-litio y terc-butil-litio; haluros de alquil magnesio tales como cloruro de metil magnesio, bromuro de metil magnesio, yoduro de metilmagnesio, cloruro de 20 etilmagnesio, bromuro de etilmagnesio, cloruro de isopropilmagnesio, bromuro de isopropil magnesio, y cloruro de magnesio de isobutilo; y aminas orgánicas tales como trietilamina, tributilamina, diisopropiletilamina, dietilamina, diisopropilamina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, N-etilmorfolina, piridina, picolina, 2,6-lutidina,

4- (N, N-dimetilamino) piridina, N, N-dimetilanilina, N, N-dietilanilina, 1,5-diazabicyclo [4,3,0] non-5-eno, 1,4-diazabicyclo [2,2,2] octano (DABCO), y 1,8-diazabicyclo [5,4,0] -7-undeceno (DBU).

En la reacción de cada etapa en el método A mencionado a continuación, la
5 temperatura de reacción difiere dependiendo de los disolventes, materiales de partida, reactivos, etc., y el tiempo de reacción difiere dependiendo de disolventes, materiales de partida, reactivos, etc.

Después de la finalización de la reacción de cada etapa en el método A mencionado a continuación, el compuesto de interés de cada paso es aislado de
10 la mezcla de reacción de acuerdo con un método rutinario. El compuesto de interés se obtiene, por ejemplo, mediante: (i) si es necesario, separar por filtración la materia insoluble tal como un catalizador; (ii) añadir agua y un disolvente inmiscible con agua (por ejemplo, cloruro de metileno, cloroformo, éter dietílico, acetato de etilo, o tolueno) a la mezcla de reacción para extraer el compuesto de
15 interés; (iii) lavar la capa orgánica con agua, seguido de secado usando un disecante tal como sulfato de sodio anhidro o sulfato de magnesio anhidro; y (iv) separar el disolvente por destilación. El compuesto obtenido de interés se puede purificar adicionalmente, si es necesario, mediante un método de rutina, por ejemplo, recristalización, reprecipitación, cromatografía en columna o gel de sílice.
20 Alternativamente, el compuesto de interés de cada paso puede utilizarse directamente en la siguiente reacción sin ser purificado.

En la reacción de cada etapa en el método A se menciona a continuación, los isómeros ópticos pueden ser resueltos por resolución utilizando una columna quiral.

De aquí en adelante, se describirá la reacción de cada etapa en el método

5 A.

(Etapa A-1)

Etapa A-1 es la etapa de condensar el compuesto (1) con el compuesto (2) para producir el compuesto (3). El compuesto (2) es conocido en la técnica o se obtiene fácilmente a partir de un compuesto conocido en la técnica.

10 El método para la condensación de un ácido carboxílico con una amina varía en función del tipo del ácido carboxílico y puede ser generalmente llevada a cabo por un método bien conocido en las técnicas de la química orgánica sintética, por ejemplo, un método descrito en Comprehensive Organic Transformations (Segunda edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc., pp. 1929-1930, 1941-1949 y
15 1953-1954). Un método preferido implica la conversión del ácido carboxílico en un haluro de ácido correspondiente, que luego se condensa con una amina correspondiente. Por lo tanto, la etapa A-1 comprende:

(etapa A-1a): la etapa de hacer reaccionar el compuesto (1) con un agente de halogenación; y

20 (etapa A-1b): la etapa de hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa A-1a con el compuesto (2) en presencia de una base.

(Etapa A-1)

Ejemplos del agente de halogenación usado pueden incluir: cloruro de tionilo, tricloruro de fósforo, oxiclорuro de fósforo, pentacloruro de fósforo, tribromuro de fósforo, pentabromuro de fósforo, cloruro de oxalilo, tetracloruro de carbono-trifenilfosfina, hexacloroetano-trifenilfosfina, N-clorosuccinimida-
5 trifenilfosfina, tetrabromuro de carbono-trifenilfosfina, y N-bromosuccinimida-trifenilfosfina; y combinaciones de estos agentes de halogenación con aditivos tales como N, N-dimetilformamida. El agente halogenante es preferiblemente una combinación de cloruro de tionilo con un aditivo o una combinación de cloruro de oxalilo con un aditivo, más preferiblemente una combinación de cloruro de
10 oxalilo con N, N-dimetilformamida.

Los ejemplos del disolvente usado pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, éteres y ésteres. El disolvente es preferiblemente un hidrocarburo halogenado o un éter, más preferiblemente cloruro de metileno o tetrahidrofurano.

15 La temperatura de reacción es preferiblemente 0 ° C a 100 ° C, más preferiblemente temperatura ambiente.

El tiempo de reacción es preferiblemente de 15 minutos a 6 horas.

(Etapas A-1b)

Los ejemplos de la base utilizada pueden incluir carbonatos de metales
20 alcalinos, bicarbonatos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, amidas de litio, sililamidas de metales alcalinos, alquil-litios, y aminas orgánicas. La base es preferiblemente una amina orgánica, más preferiblemente trietilamina o diisopropiletilamina.

Los ejemplos del disolvente usado pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres y amidas. El disolvente es preferiblemente un éter o una amida, más preferiblemente tetrahidrofurano o N, N-dimetilformamida.

- 5 La temperatura de reacción es preferiblemente -78°C a 100°C , más preferiblemente de -20°C a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción es preferiblemente de 15 minutos a 24 horas.

(Etapa A-2)

- 10 Etapa A-2 es la etapa de ciclación intramolecular del compuesto (3) obtenido en la etapa A-1b en presencia de una base para producir el compuesto (4). El compuesto (4) de interés de este paso también se puede convertir, si es necesario, a otro compuesto (4) de interés a través de la reacción de desprotección. El compuesto (4) de interés de este paso también se puede
15 convertir, si es necesario, a otro compuesto (4) de interés a través de la reacción de modificación en el átomo de nitrógeno del grupo amida.

- Ejemplos de la base utilizada pueden incluir carbonatos de metales alcalinos, bicarbonatos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinotérreos, alcóxidos
20 de metales alcalinos, amidas de litio, sililamidas de metales alcalinos, y aminas orgánicas. La base es preferiblemente un hidruro de metal alcalino, un carbonato de metal alcalino, un sililamida de metal alcalino, o una amina orgánica, más

preferiblemente bistrimetilsililamida de sodio, hidruro de sodio, carbonato de potasio, o carbonato de cesio.

Los ejemplos del disolvente usado pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, ésteres, nitrilos, cetonas y amidas. El disolvente es preferiblemente un éter, un nitrilo o una amida, más preferiblemente tetrahidrofurano, acetonitrilo, o N, N-dimetilformamida.

La temperatura de reacción es preferiblemente -78 ° C a 100°C.

El tiempo de reacción es preferiblemente de 15 minutos a 24 horas.

La reacción para convertir el compuesto (4) de interés obtenido en esta etapa a otro compuesto (4) de interés por la eliminación del grupo protector varía dependiendo del tipo de grupo protector y puede ser generalmente llevada a cabo de acuerdo con un método de rutina tal como un método bien conocido en las técnicas de la química orgánica sintética, por ejemplo, un método descrito en TW Greene, PGM Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Cuarta Edición, 2007, John Wiley & Sons, Inc.

La reacción para convertir el compuesto (4) de interés obtenido en esta etapa a otro compuesto (4) de interés mediante la modificación en el átomo de nitrógeno del grupo amida no está particularmente limitada, siempre y cuando la reacción no influya en las otras partes de la compuesto. Esta reacción puede llevarse a cabo mediante, por ejemplo, un método descrito en Comprehensive Organic Transformations (Segunda edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc., pp. 1978-1982).

(Etapa A-3)

Etapa A-2 es la etapa de hacer reaccionar el compuesto (4) obtenido en la etapa A-2 con el compuesto (5) en presencia de una base para producir el compuesto (I). El compuesto (5) es conocido en la técnica o se obtiene fácilmente a partir de un compuesto conocido en la técnica. El compuesto (I) de interés de este paso también se puede convertir, si es necesario, a otro compuesto (I) de interés a través de la reacción de desprotección. La reacción para convertir el compuesto obtenido (I) de interés en otro compuesto (I) de interés mediante la eliminación del grupo protector no está particularmente limitado siempre y cuando la reacción no influya en las otras partes del compuesto. Esta reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con un método de rutina, por ejemplo, un método descrito en T. W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Cuarta Edición, 2007, John Wiley & Sons, Inc.

De aquí en adelante, esta etapa se denomina la etapa A-3-1 cuando L¹ es un grupo nitro, etapa A-3-2 cuando L¹ es un grupo amino, y etapa A-3-3 cuando L¹ es un grupo halógeno.

(Etapa A-3-1)

Cuando L¹ es un grupo nitro, la etapa A-3-1 comprende:

(etapa A-3-1A): la etapa de reducir selectivamente el grupo nitro del compuesto obtenido en la etapa A-2 en un grupo amino; y

(etapa A-3-1B): la etapa de hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa A-3-1a con el compuesto (5) en presencia de una base para producir el compuesto (I).

(Etapa A-3-1a)

El método para reducir selectivamente el grupo nitro no está particularmente limitado siempre que el método no influya en las otras partes del compuesto. Este método puede ser generalmente llevado a cabo por un método bien conocido en las técnicas de la química orgánica sintética, por ejemplo, un método descrito en *Comprehensive Organic Transformations* (Segunda edición, 1999, John Wiley & Sons, Inc., pp. 821-828) . El método preferiblemente es un método de reducción catalítica o un método que utiliza una combinación de un agente reductor y un aditivo.

Los ejemplos del catalizador de metal para su uso en el método de reducción catalítica pueden incluir: catalizadores de paladio tales como paladio sobre carbono, negro de paladio, hidróxido de paladio sobre carbono, y paladio sobre sulfato de bario; catalizadores de platino tales como óxido de platino y negro de platino, platino sobre carbono; catalizadores de rodio tales como rodio sobre óxido de aluminio y clorotris (trifenilfosfina) rodio (I); y catalizadores de níquel tales como níquel Raney. El catalizador de metal es preferiblemente un catalizador de paladio, más preferiblemente paladio sobre carbono al 10%.

La presión de hidrógeno en el método de reducción catalítica es preferiblemente de 1 a 10 atm, más preferiblemente de 1 atm.

El disolvente para el uso en el método de reducción catalítica no está particularmente limitado siempre que el disolvente sea inerte para esta reacción. Ejemplos de los mismos pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, ésteres, nitrilos,

cetonas, amidas y mezclas de los mismos. El disolvente es preferiblemente un alcohol, un éter, una amida, o una mezcla de los mismos, más preferiblemente metanol o una mezcla de tetrahidrofurano y etanol.

La temperatura de reacción en el método de reducción catalítica es preferentemente la temperatura ambiente a 60°C.

El tiempo de reacción en el método de reducción catalítica es preferentemente de 1 hora a 24 horas.

La combinación de los reactivos para su uso en la reacción utilizando la combinación del agente reductor y el aditivo es preferiblemente una combinación de borohidruro de sodio y hexahidrato de cloruro de níquel (II), una combinación de polvo de zinc y ácido acético, una combinación de polvo de hierro y ácido acético, o una combinación de cloruro de estaño (II) y ácido clorhídrico, más preferiblemente una combinación de borohidruro de sodio y hexahidrato de cloruro níquel (II).

El disolvente para uso en la reacción utilizando la combinación del agente reductor y el aditivo es preferiblemente una mezcla de un alcohol y un éter, más preferiblemente una mezcla de tetrahidrofurano y metanol.

La temperatura de reacción en la reacción utilizando la combinación del agente reductor y el aditivo es preferiblemente de 0°C a temperatura ambiente.

El tiempo de reacción en la reacción utilizando la combinación del agente reductor y el aditivo es preferiblemente de 5 minutos a 2 horas.

(Etapa A-3-1B)

Ejemplos de la base utilizada puede incluir carbonatos de metales alcalinos, bicarbonatos de metales alcalinos, hidruros de metales alcalinos, hidróxidos de metales alcalinos, alcóxidos de metales alcalinos, amidas de litio, sililamidas de metales alcalinos, y aminas orgánicas. La base es preferiblemente una amina orgánica, más preferiblemente piridina.

Ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, éteres, ésteres, nitrilos, cetonas, y amidas. Alternativamente, el disolvente no puede ser utilizado. Preferiblemente, el disolvente no se utiliza.

La temperatura de reacción es preferiblemente 0 ° C a 100 ° C, más preferiblemente temperatura ambiente.

El tiempo de reacción es preferiblemente de 15 minutos a 24 horas, más preferiblemente de 30 minutos a 3 horas.

La reacción para convertir el compuesto de interés obtenido (I) en esta etapa a otro compuesto (I) de interés mediante la eliminación del grupo protector no está particularmente limitado, siempre y cuando la reacción no influya en las otras partes del compuesto. Esta reacción puede llevarse a cabo de acuerdo con un método de rutina, por ejemplo, un método descrito en T. W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Cuarta Edición, 2007, John Wiley & Sons, Inc.

(Etapa A-3-2)

Cuando L^1 es un grupo amino, el compuesto (I) puede producirse de acuerdo a la etapa A-3-1b.

(Etapa A-3-3)

5 Cuando L^1 es un grupo halógeno, la etapa A-3-3 comprende:

(etapa A-3-3a): la etapa de convertir el grupo bromo del compuesto producido en la etapa A-2 a un grupo amida N-Boc utilizando un catalizador metálico en presencia de una base;

10 (etapa A-3-3b): la etapa de desprotección del grupo N-Boc del compuesto obtenido en la etapa A-3-3a para formar un grupo amino; y

(etapa A-3-3c): la etapa de hacer reaccionar el compuesto obtenido en la etapa A-3-3b con el compuesto (5) en presencia de una base para producir el compuesto (I).

(Etapa A-3-3a)

15 El método para convertir el grupo bromo en el anillo aromático a un grupo amida N-Boc no está particularmente limitado siempre y cuando el método no influya en las otras partes del compuesto. Este método puede llevarse a cabo de acuerdo con un método bien conocido en las técnicas de química orgánica sintética, por ejemplo, un método descrito en A. P. Dishington, PD Johnson, JG
20 Kettle, Tetrahedron Letters, 45, 3733 (2004) o S. Bhagwanth, AG Waterson, GM Adjabeng, KR Hornberger, Journal of Organic Chemistry, 74, 4634 (2009).

El catalizador de metal utilizado es preferiblemente una combinación del complejo de cloroformo de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) y 9,9-dimetil-4,5-

bis(difenilfosfino)xanteno (Xantphos (TM)) o una combinación del complejo de cloroformo de tris (dibencilidenacetona) dipaladio (0) y di-terc-butilo (2',4',6'-triisopropil-bifenilo-2-il) fosfina (tBuXPhos (TM)).

La base utilizada es preferiblemente un carbonato de metal alcalino, un
5 fosfato de metal alcalino, o un alcóxido de metal alcalino, más preferiblemente carbonato de potasio, carbonato de cesio, fosfato de potasio, o terc-butóxido de sodio.

Ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, ésteres,
10 nitrilos, cetonas, amidas y mezclas de los mismos. El disolvente es preferiblemente un hidrocarburo aromático, un éter, un nitrilo, o una amida, más preferiblemente tolueno, 1,4-dioxano, acetonitrilo, o N, N-dimetilformamida.

La temperatura de reacción es preferentemente temperatura ambiente a 100 ° C.

15 El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 hora a 48 horas.

(Etapas A-3-3b)

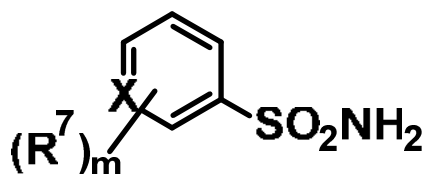
El método de desprotección del grupo N-Boc no está particularmente limitado siempre y cuando el método no influya en las otras partes del compuesto.
20 Este método puede llevarse a cabo de acuerdo con un método de rutina, por ejemplo, un método descrito en T. W. Greene, P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, Cuarta Edición, 2007, John Wiley & Sons, Inc. pp. 725-735.

(Etapa A-3-3c)

El compuesto (I) puede producirse de acuerdo con la etapa A-3-1b.

Cuando L^1 es un grupo bromo, el compuesto (I) también puede ser producido a través de la reacción del compuesto (4) con el siguiente compuesto

5 (6):



(6)

utilizando un catalizador metálico en presencia de una base.

El método para convertir el grupo bromo en el anillo aromático a un grupo bencenosulfoamida no está particularmente limitado siempre y cuando el método no influya en las otras partes del compuesto. Este método puede llevarse a cabo de acuerdo con un método bien conocido en las técnicas de química orgánica sintética, por ejemplo, un método descrito en X. Wang, A. Guram, M. Ronk, JE Milne, JS Tedrow, MM Faul, Tetrahedron Letters, 53, 7 (2012), W. Deng, L. Liu, C. Zhang, M. Liu; Q.-X. Guo, Tetrahedron Letters, 46, 7295 (2005), o DK Luci, JB Jameson, A. Yasgar, G. Diaz, N. Joshi, A. Kantz, K. Markham, S. Perry, N. Kuhn, J. Yeung, EH Kerns, L. Schultz, M. Holinstat, J. Nadler, DA Taylor-Fishwick, A. Jadhav, A. Simeonov, TR Holman, DJ Maloney, Journal of Medicinal Chemistry, 57, 495 (2014).

El catalizador de metal utilizado es preferiblemente una combinación de yoduro de cobre (I) y N-metil-2-(metilamino)etilamina.

La base utilizada es preferiblemente un carbonato de metal alcalino, un fosfato de metal alcalino, o un alcóxido de metal alcalino, más preferiblemente
5 carbonato de potasio o carbonato de cesio.

Ejemplos del disolvente utilizado pueden incluir hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos aromáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes, éteres, ésteres, nitrilos, cetonas, amidas y mezclas de los mismos. El disolvente es preferiblemente un hidrocarburo aromático, un éter, un nitrilo, o una amida, más
10 preferiblemente xileno, 1,4-dioxano, acetonitrilo, o N, N-dimetilformamida.

La temperatura de reacción es preferentemente temperatura ambiente a 100 ° C.

El tiempo de reacción es preferiblemente de 1 hora a 48 horas.

Cuando el compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente
15 invención o sal farmacológicamente aceptable del mismo se utiliza como un producto farmacéutico, el compuesto o la sal pueden administrarse solos (es decir, como un volumen) o se pueden administrar por vía oral como una apropiado preparación farmacéuticamente aceptable tal como un comprimido, una cápsula, gránulos, un polvo, o un jarabe o por vía parenteral como una preparación
20 adecuada farmacéuticamente aceptable tal como una inyección, un supositorio, o un parche (preferiblemente por vía oral).

Estas preparaciones se producen mediante métodos bien conocidos utilizando aditivos tales como excipientes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes,

emulsionantes, estabilizantes, correctores, diluyentes, disolventes para inyecciones, bases oleaginosas, y bases solubles en agua.

Ejemplos de los excipientes pueden incluir excipientes orgánicos y excipientes inorgánicos. Ejemplos de los excipientes orgánicos pueden incluir:

5 derivados de azúcar tales como lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y sorbitol; derivados de almidón tales como almidón de maíz, almidón de patata, α - almidón, dextrina y almidón de carboximetilo; derivados de celulosa tales como celulosa cristalina, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de calcio, e
10 carboximetilcelulosa de sodio internamente entrecruzada; goma arábiga; dextrano; y pululano. Ejemplos de los excipientes inorgánicos pueden incluir: ácido silícico anhidro ligero y derivados de silicatos tales como silicato de aluminio sintético y silicato de calcio; fosfatos tales como fosfato de calcio; y sulfatos tales como sulfatos de calcio.

15 Ejemplos de los aglutinantes pueden incluir: los excipientes enumerados anteriormente; gelatina; polivinilpirrolidona; y polietilenglicol.

Ejemplos de los disgregantes pueden incluir: los excipientes enumerados anteriormente; almidón químicamente modificado o derivados de celulosa tales como croscarmelosa de sodio y carboximetil almidón de sodio; y polivinilpirrolidona
20 reticulada.

Ejemplos de los lubricantes pueden incluir: talco; ácido esteárico; sales metálicas de ácidos esteárico tales como estearato de calcio y estearato de magnesio; sílice coloidal; ceras tales como cera de abejas y esperma de ballena;

ácido bórico; glicol; D,L-leucina; ácidos carboxílicos tales como ácido fumárico y ácido adípico; sales de sodio de ácido carboxílico tales como benzoato de sodio; sulfatos tales como sulfato de sodio; lauril sulfatos tales como lauril sulfato sódico y lauril sulfato de magnesio; ácidos silícicos tales como anhídrido silícico e hidrato de ácido silícico; y los derivados de almidón enumerados como los excipientes.

Los ejemplos de los emulsionantes pueden incluir: arcilla coloidal tal como bentonita y Veegum; tensioactivos aniónicos tales como lauril sulfato sódico y estearato de calcio; tensioactivos catiónicos tales como cloruro de benzalconio; y surfactantes no iónicos tales como polioxietilen alquil éter, éster de ácido graso de sorbitán de polioxietileno, y éster de ácido graso de sacarosa.

Ejemplos de estabilizadores pueden incluir: ésteres del ácido p-hidroxibenzoico tales como metilparabeno y propilparabeno; alcoholes tales como clorobutanol, alcohol bencílico, y alcohol feniletílico; cloruro de benzalconio; fenoles tales como fenol y cresol; timerosal; ácido deshidroacético; y ácido sórbico.

Ejemplos de correctores pueden incluir edulcorantes, acidulantes, y sabores utilizados habitualmente.

Ejemplos de los diluyentes pueden incluir agua, etanol, propilenglicol, alcohol etoxilado de isoestearilo, y ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitán.

Ejemplos de los disolventes para inyecciones pueden incluir agua, etanol y glicerina.

Ejemplos de bases oleaginosas pueden incluir manteca de cacao, mantequilla de laurina, aceite de coco, aceite de almendra de palma, aceite de camelia, parafina líquida, vaselina blanca, lanolina purificada, monoestearato de glicerina, aceite de ricino hidrogenado polioxietileno, éster de ácido graso de sorbitán, éster de ácido graso de sacarosa, alcohol estearílico, y cetanol.

Ejemplos de las bases solubles en agua pueden incluir glicerina, polietilenglicol, etanol, y agua purificada.

La dosis del compuesto representado por la fórmula general (I) de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo sirve como ingrediente activo difiere dependiendo de los síntomas y la edad de un paciente, etc. La dosis única de la misma es 0,001 mg/kg (preferiblemente 0,01 mg/kg) como límite inferior y 10 mg/kg (preferentemente 1 mg/kg) como el límite superior para la administración oral y 0,001 mg/kg (preferiblemente 0,01 mg/kg) como límite inferior y 10 mg/kg (preferentemente 1 mg/kg) como el límite superior para la administración parenteral y puede administrarse una vez a seis veces al día de acuerdo con los síntomas.

El compuesto de la presente invención se puede utilizar en combinación con cualquiera de los diversos agentes terapéuticos o profilácticos para la enfermedad anteriormente mencionada para lo cual el compuesto de la presente invención es probablemente eficaz. En este uso combinado, el compuesto de la presente invención y el agente se pueden administrar simultáneamente, por separado pero de forma continua, o en el intervalo de tiempo deseado. Las preparaciones para

ser administrados de forma simultánea se pueden formular como una combinación de fármacos o formular como preparaciones separadas.

El compuesto de piridina o sal farmacológicamente aceptable del mismo, que es el compuesto de la presente invención, tiene un excelente efecto inhibidor de TNAP y es útil como un agente terapéutico o profiláctico para pseudoxantoma elástico (PXE), calcificación arterial generalizada de la infancia (GACI), displasia craniometafisaria (CMD), osificación del ligamento amarillo (OYL), calcificación arterial debido a la deficiencia de CD73 (ACDC), artrosis deformante, osteoartritis, anquilosis de la articulación, calcificación arterial idiopática de la infancia (IIAC), espondilitis anquilosante (AS), calcinosis tumoral (TC), heteroplasia ósea progresiva (POH), síndrome de Keutel, calcificación vascular asociada con la insuficiencia crónica renal (incluyendo glomerulonefritis, nefropatía IgA, nefropatía hipertensiva y nefropatía diabética) y hiperplasia paratiroidea secundaria, calcificación metastásica, calcifilaxis, tendinitis calcificada del músculo largo del cuello, fibrodisplasia osificante progresiva (FOP), estenosis aórtica calcificada, pericarditis calculosa, calcificación vascular aterosclerótica, arteriopatía calcificada urémico (CUA), enfermedad de Kawasaki, calcificación debido a la obesidad y envejecimiento, calcificación arterial tibial, metástasis ósea, calcificación de prótesis, enfermedad de Paget, o calcificación peritoneal. Por otra parte, el compuesto de la presente invención tiene baja toxicidad y excelente seguridad y, como tal, es muy útil como producto farmacéutico.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES PREFERIDAS

De aquí en adelante, la presente invención se describirá en más detalle con referencia a los Ejemplos, etc. Sin embargo, el alcance de la presente invención no pretende estar limitada por estos.

Las fórmulas estructurales químicas descritas en los Ejemplos representan
5 las estructuras químicas de los compuestos correspondientes en una forma libre.

La elución en cromatografía en columna en los Ejemplos se realizó bajo la observación por cromatografía de capa fina (TLC). En la observación de la TLC, el gel de sílice 60F₂₅₄ fabricado por Merck KGaA fue utilizado como una placa de TLC; un disolvente utilizado como un disolvente de elución en cromatografía en
10 columna se utilizó como un disolvente de desarrollo; y un detector UV o un método cromogénico que utiliza un agente colorante (Por ejemplo, una solución colorante de ninhidrina, una solución colorante de anisaldehído, una solución colorante de fosfomolibdato amónico, una solución colorante de nitrato de cerio amonio (CAM) o una solución colorante de permanganato alcalino). El gel de sílice SK-85 (malla
15 230-400) también fabricada por Merck KGaA, gel de sílice 60 N (40-50 μ m) fabricado por Kanto Chemical Co., Inc., o Chromatorex NH (malla 200-350) fabricado por Fuji Silysia Chemical Ltd. fue utilizado como gel de sílice para columnas. Además de la cromatografía en columna general, un aparato de cromatografía automático (Purif- α 2 o Purif-espoir2) fabricado por Shoko Scientific
20 Co., Ltd., un aparato de cromatografía automática (W-Prep 2XY) fabricado por Yamazen Corp., un aparato de cromatografía automático (Isolera One) fabricado por Biotage Japan Ltd., o una aparato automática de cromatografía (CombiFlash

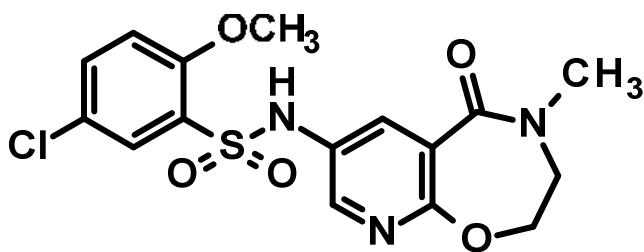
Rf) fabricado por Teledyne Isco, Inc. se utilizó apropiadamente. El disolvente de elución se determinó sobre la base de la observación de TLC.

En los Ejemplos, los espectros de resonancia magnética nuclear (^1H NMR) se indican por los valores de desplazamiento químico δ (ppm) determinados con tetrametilsilano como un estándar.. Los patrones de división fueron indicados mediante s para singulete, d para doblete, t para triplete, q para cuarteto, m para multiplete, y br para amplio. La espectrometría de masas (de aquí en adelante, llamada como MS) se llevó a cabo por ionización de electrones (EI), rociado electrónico de ionización (ESI), ionización química a presión atmosférica (APCI), rociado electrónico de ionización química a presión atmosférica (ES/APCI), o método de bombardeo por átomos rápidos (FAB).

En cada paso de los Ejemplos, el ajuste de una solución de reacción y la reacción se llevaron a cabo a temperatura ambiente a menos que se especifique una temperatura diferente.

EJEMPLOS

(Ejemplo 1) 5-cloro-2-metoxi-N-(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)benzenosulfonamida



(1a) 2-cloro-N-(2-hidroxietil)-N-metil-5-nitropiridina-3-carboxamida

A una suspensión de ácido 2-cloro-5-nitropiridina- 3-carboxílico (500 mg, 2.47 mmol) en cloruro de metileno (10 mL), se añadió cloruro de oxalilo (0.28 ml, 3.3 mmol) y N,N-dimetilformamida (0.05 ml, 0.64 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura que antes durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para preparar un producto crudo de cloruro del ácido 2- cloro-5-nitropiridina- 3- cloruro carboxílico. A una solución de 2-(metilamino)etanol (0.97 ml, 2.7 mmol) y N, N-diisopropiletilamina (0.4 ml, 4. mmol) en tetrahidrofurano (5 mL) una solución del producto crudo de cloruro del ácido 2-cloro-5-nitropiridina-3-carboxílico en tetrahidrofurano (5 mL) se añadió durante 10 minutos bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n- hexano/acetato de etilo = 100/0 - 0/100) para obtener el compuesto del título (4943 mg, rendimiento: 77%).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 9.30- 9.22 (1H, m), 8.58- 8.46 (1H, m), 4.00- 3.68 (4H, m), 3.24- 2.99 (3H, m).

(1b) 4-metil-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin-5 (2H)-ona

A una suspensión de 2- cloro-N-(2- hidroxietil)-N- metil-5-nitropiridina-3-carboxamida (259.2 mg, 1.00 mmol) obtenido en el Ejemplo (1a) en tetrahidrofurano (50 mL), hidruro de sodio (contenido 63%, 68.8 mg, 1.81 mmol) se

añadió bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua helada. Se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso 1 N (10 mL) a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de acetato de etilo, y la capa orgánica se separó y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (173.3 mg, rendimiento: 78%).

Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9.35 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 9.23 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 4.76- 4.70 (2H, m), 3.83- 3.73 (2H, m), 3.27 (3H, s).

(1c) 7- Amino- 4- metil- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona

A una mezcla de 4- metil-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin-5(2H)- ona (173.3 mg, 0.78 mmol) obtenido en el Ejemplo (1b) en tetrahidrofurano (5 L) y se añadió metanol (5 ml), níquel (II) hexahidrato de cloruro (386 mg, 1.62 mmol).

Posteriormente, la mezcla se enfrió en un baño de agua helada. Se añadió borohidruro sódico (122 mg, 3.22 mmol) a la misma durante 10 minutos y luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de acetona y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, además de Celite 545(R) (aproximadamente 0.6 g) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice de fase inversa (Chromatorex ODS 100- 200 con malla de 50 μm , de

agua/metanol = 100/0 - 70/30) para obtener el compuesto del título (96.4 mg, rendimiento: 64%).

Espectro¹H RMN (CD₃OD, 400MHz) δ : 7.77 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.47 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.44 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.61 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.19 (3H, s).

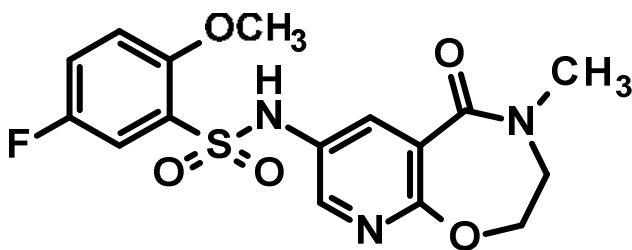
5 5-cloro-2-metoxi-N-(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin 7-il)bencenosulfonamida

A una mezcla de 7- amino-4-metil-3,4-dihidropirido [3,2-f] [1,4]oxazepin-5(2H) - ona (40. mg, 0.21 mmol) obtenido en el Ejemplo (1c) y piridina (1.0 ml, 12.4 mmol), se añadió cloruro de 5- cloro-2- metoxibencenosulfonilo (56.5 mg, 0.23 mmol), y la mezcla se agitó a 80 ° C durante 2 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 80/20). El sólido obtenido se suspendió mediante la adición de éter diisopropílico (1 mL) y luego el sólido se recogió mediante filtración y se secó para obtener el compuesto del título (31.9 mg, rendimiento: 39%).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ : 8.28 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.02- 6.98 (2H, m), 4.53 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.08 (3H, s), 3.64 (2H, t, J = 4.3 Hz), 3.19 (3H, s).

20 Espectro EM (ES/APCI ⁺): 398(M+H), 400(M+2+H).

(Ejemplo 2) 5-fluoro-2-metoxi-N-(4-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin 7-il)bencenosulfonamida

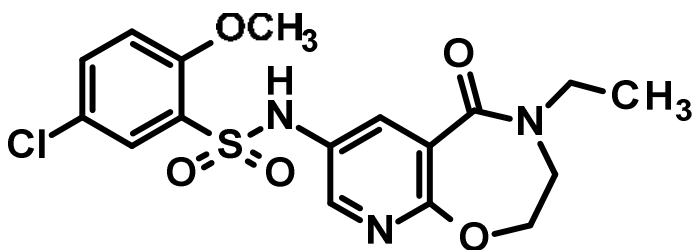


A una mezcla de 7- amino-4-metil-3,4-dihidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin-5(2H)- ona (96.4 mg, 0.50 mmol) obtenido en el Ejemplo (1c) y piridina (2.0 ml, 24.9 mmol), se añadió cloruro de 5- fluoro-2-metoxibencenosulfonilo (124.4 mg, 0.56 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 70 minutos en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 85/15). El sólido obtenido se suspendió mediante la adición de éter diisopropílico (1 mL) y luego el sólido se recogió mediante filtración y se secó para obtener el compuesto del título (145.4 mg, rendimiento: 76%).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 7.3, 3.0 Hz), 7.25- 7.20 (1H, m), 7.07 (1H, s), 7.02 (1H, dd, J = 9.1, 4.3 Hz), 4.52 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.06 (3H, s), 3.63 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.19 (3H, s).

Espectro EM (ES/APCI ⁺): 382 (M+H).

(Ejemplo 3) 5- Cloro- N- (4- etil- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin- 7- il)- 2- metoxibencenosulfonamida



(3a) 4- etil- 7- nitro- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

El compuesto del título (288 mg, rendimiento para 2 etapas: 49%) se obtuvo mediante producción según los Ejemplos (1a) y (1b) utilizando ácido 2- cloro- 5-
5 nitropiridina-3-carboxílico (502 mg, 2.47 mmol) y 2- (etilamino)etanol (223 mg, 2.50 mmol) como materiales de partida.

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 9.34 (1H, d, J = 3.0 Hz), 9.22 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.71- 4.69 (2H, m), 3.76- 3.74 (2H, m), 3.69 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz).

10 (3b) 7- Amino- 4- etil- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-5(2H)-one

Una mezcla de 4- etil-7-nitro- 3,4-dihidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin-5(2H)-ona (288 mg, 1.22 mmol) obtenido en el Ejemplo (3a) y paladio de carbono al 10% (contenido de agua: 54.6%, 31 mg) en metanol (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas a presión normal bajo atmósfera de hidrógeno. El
15 hidrógeno en el recipiente de reacción se reemplazó con nitrógeno y luego la mezcla de reacción se filtró a través de Celite 545 (R). El solvente en el filtrado se separó por destilación bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (247 mg, rendimiento: 98%).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 7.88 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.60 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.47 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.68- 3.63 (4H, m), 3.55 (2H, t, J = 4.9 Hz), 1.25 (3H, t, J = 7.3 Hz).

(3c) 5- cloro- N- (4- etil- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il)-

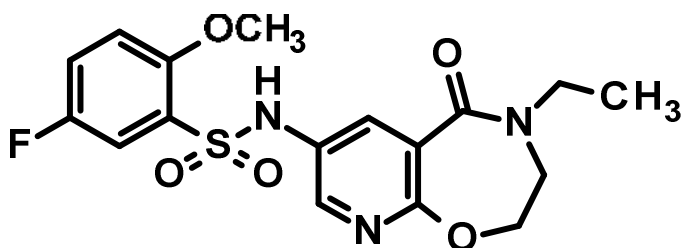
5 2- metoxibencenosulfonamida

El compuesto del título (222 mg, rendimiento: 90%) se obtuvo mediante producción según el Ejemplo (1d), utilizando 7- amino- 4- etil-3,4-dihidropirido[3,2- f] [1,4]oxazepin-5(2H)-ona (124 mg, 0.60 mmol) obtenido en el Ejemplo (3b) y cloruro de 5- cloro- 2-metoxibencenosulfonilo (159 mg, 0.66 mmol).

10 Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.26 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.07 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.05- 6.98 (2H, m), 4.52 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.08 (3H, s), 3.65- 3.59 (4H, m), 1.22 (3H, t, J = 7.0 Hz).

Espectro EM (ES/APCI ⁺): 412 (M+H), 414 (M+2+H).

15 (Ejemplo 4) N- (4- etil- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il)- 5- fluoro- 2- metoxibencenosulfonamida



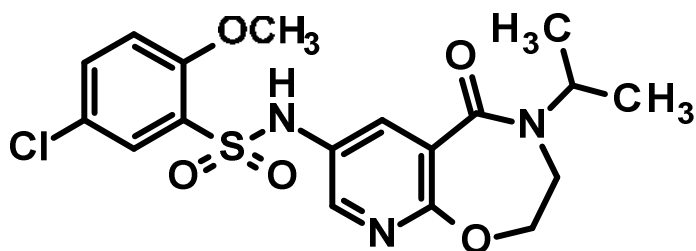
El compuesto del título (206 mg, rendimiento: 88%) se obtuvo mediante producción según el método descrito en el Ejemplo (1d), utilizando 7- amino- 4-

etil- 3,4-dihidropirido[3,2-f] [1, 4]oxazepin-5(2H)-ona (123 mg, 0.59 mmol) obtenido en el Ejemplo (3b) y 5- fluoro-2-metoxibencenosulfonilo (150 mg, 0.67 mmol).

Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.26 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 7.6, 3.3 Hz), 7.25- 7.21 (1H, m), 7.10- 7.07 (1H, m),
5 7.02 (1H, dd, J = 9.1, 3.6 Hz), 4.51 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.06 (3H, s), 3.65- 3.58 (4H, m), 1.22 (3H, t, J = 7.3 Hz).

Espectro EM (ES/APCI $^+$): 396 (M+H).

(Ejemplo 5) 5- cloro- 2- metoxi- N- [5- oxo- 4- (propan- 2- il)- 2,3,4,5-
10 tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]bencenosulfonamida



(5a) 5-cloro-2- metoxibencenosulfonamida

A una solución de cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (3 g, 12.4 mmol) en tetrahidrofurano (20 mL), se añadió una solución de amoníaco acuoso al
15 28% (20 ml, 295 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 19 horas. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación

bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (2.74 g, rendimiento: cuantitativo).

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7.91 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.56- 7.46 (1H, m), 7.00 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.06 (2H, br s), 4.02 (3H, s).

5 (5b) 5- bromo- 2- cloro-N-(2- hidroxietil)-N-(propan- 2- il)piridina-3-carboxamida

El compuesto del título (1.20 g, rendimiento: 88%) se obtuvo mediante producción según el método descrito en el Ejemplo (1a) usando ácido 5-bromo-2-cloropiridina- 3-carboxílico (1.00 g, 4.22 mmol) y 2-(propan 2- ilamino)etanol (481 mg, 4.66 mmol).

10 Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.51- 8.46 (1H, m), 7.82- 7.73 (1H, m), 3.96- 3.85 (2H, m), 3.72- 3.54 (3H, m), 3.31- 3.25 (1H, m), 1.38- 1.09 (6H, m).

(5c) 7- bromo- 4- (propan- 2- il)- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-5(2H)- ona

A una solución de 5- bromo- 2-cloro-N-(2- hidroxietil)-N-(propan 2- il)piridina- 3- carboxamida (600 mg, 1.87 mmol) obtenido en el Ejemplo (5b) en N,N-
15 dimetilformamida (20 ml), se añadió hidruro de sodio (contenido 63%, 141 mg, 3.70 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas y 20 minutos en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó por adición de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con una solución
20 de cloruro de sodio acuoso al 5% tres veces y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía

automática (hexano/acetato de etilo = 100/0 - 0/100) para obtener el compuesto del título (142 mg, rendimiento: 27%).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.48- 8.47 (1H, m), 8.43- 8.42 (1H, m), 5.06- 4.99 (1H, m), 4.52 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.52 (2H, t, J = 4.6 Hz), 1.21 (6H, d, J = 6.7 Hz).

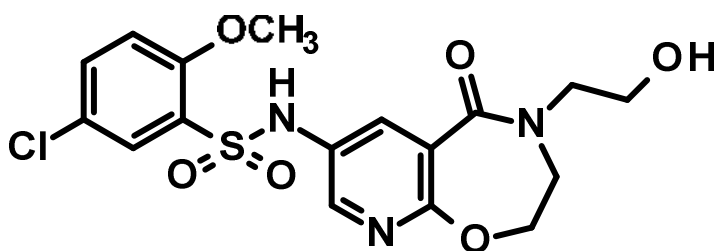
(d5) 5- cloro- 2- metoxi-N-[5- oxo- 4- (propan- 2- il)- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7- il]bencenosulfonamida

Una mezcla de 7-bromo-4-(propan 2- il)- 3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5 (2H)-ona (142 mg, 0.50 mmol) obtenido en el Ejemplo (5c), 5-cloro-2- metoxibencenosulfonamida (114 mg, 0.51 mmol) obtenido en el Ejemplo (5a), carbonato de potasio (145 mg, 1.05 mmol), N,N'-dimetiletileno-1,2-diamina (0.27 ml, 2.5 mmol), y cobre (I) yoduro (48.8 mg, 0.26 mmol) en acetonitrilo (5 mL) se calentó a reflujo durante 6 horas y 30 minutos en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, y luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite 545 (R), y el filtrado se sometió a extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 85/15). El sólido obtenido se suspendió mediante la adición de éter diisopropílico, y luego el sólido se recolectó mediante filtración y se secó para obtener el compuesto del título (44.4 mg, rendimiento: 21%).

Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.75 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.02- 6.98 (2H, m), 5.02- 4.95 (1H, m), 4.47 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.08 (3H, s), 3.48 (2H, t, J = 4.6 Hz), 1.19 (6H, d, J = 6.7 Hz)..

5 Espectro EM (ES/APCI $^+$): 426 (M+H), 428 (M+2+H).

(Ejemplo 6) 5- cloro- N-[4- (2-hidroxietil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7- il]- 2- metoxibencenosulfonamida



10 (6a) 4- (2- Hidroxietil)- 7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-5(2H)-one

El compuesto del título (318 mg, rendimiento para 2 etapas: 51%) se obtuvo mediante producción según el método descrito en los Ejemplos (1a) y (1b) utilizando ácido 2- cloro-5- nitropiridina-3-carboxílico (501 mg, 2.47 mmol) y 2,2-iminodietanol (257 mg, 2.44 mmol).

15 Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9.24 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.56 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.23- 4.14 (1H, m), 4.06- 3.96 (1H, m), 3.90- 3.82 (2H, m), 3.73- 3.59 (2H, m), 3.44- 3.32 (1H, m), 3.06- 3.00 (1H, m), 2.53- 2.47 (1H, m).

(6b) 7- Amino-4-(2- hldroxietil)- 3,4- dihdropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-5(2H)- ona

El compuesto del título (125 mg, rendimiento: 90%) se obtuvo mediante producción según el método descrito en el ejemplo (3c) usando 4-(2- hidroxietil)-7-nitro-3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (158 mg, 0.62 mmol) obtenido en el Ejemplo (6a).

5 Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7.90 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.52 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.92- 3.88 (2H, m), 3.81- 3.78 (2H, m), 3.68- 3.65 (3H, m).

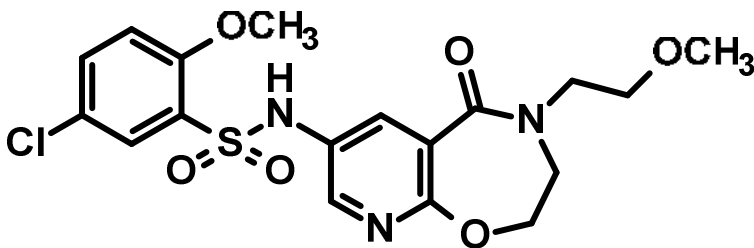
(6c) 5- cloro- N- [4-(2- hidroxietil)-5-oxo- 2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-7- il]-2-metoxibencenosulfonamida

10 El compuesto del título (199 mg, rendimiento: 83%) se obtuvo mediante producción según el Ejemplo (1d), utilizando 7- amino- 4- (2- hidroxietil)-3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)-ona (125 mg, 0.56 mmol) obtenido en el Ejemplo (6b) y cloruro de 5- cloro- 2- metoxibencenosulfonilo (150 mg, 0.62 mmol).

Espectro ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 10.34 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 3.0 Hz),
15 7.94 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.70- 7.62 (2H, m), 7.26 (1H, dd, J = 10.9, 2.4 Hz), 4.82- 4.79 (1H, m), 4.44 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.87 (3H, s), 3.63 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.59- 3.51 (4H, m).

Espectro EM (ES/APCI^+): 428 (M+H), 430 (M+2+H).

20 (Ejemplo 7) 5-cloro-2-metoxi-N-(4-(2-metoxietil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin 7- il)bencenosulfonamida



(7a) 4-(2-metoximetil)-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

A una solución de 4-(2-hidroxietil)-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (158 mg, 0.62 mmol) obtenido en Ejemplo (6a) en tetrahidrofurano (4 mL), se añadió yoduro de metilo (0.062 ml, 1.0 mmol) e hidruro de sodio (63%, 32 mg, 0.84 mmol) con enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la mezcla, se añadió más yoduro de metilo (0.1 ml, 1.6 mmol) e hidruro de sodio (63%, 80 mg, 21 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Se añadió yoduro de metilo (0.1 ml, 1.6 mmol) e hidruro de sodio (63%, 60 mg, 1.6 mmol) adicional a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 7 horas y 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó por adición de una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 85/15) para obtener el compuesto del título (76.7 mg, rendimiento: 46%).

Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9.30 (1H, d, J = 3.0 Hz), 9.23 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.72 (2H, t, J = 3.9 Hz), 3.87- 3.84 (2H, m), 3.81 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.65 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.37 (3H, s).

(7b) 7- amino- 4- (2-metoxietil)- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

5 El compuesto del título (65,3 mg, rendimiento: 96%) se obtuvo mediante producción según el método descrito en el ejemplo (3c) usando 4-(2- metoxietil)-7- nitro-3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (76.7 mg, 0.29 mmol) obtenido en el Ejemplo (7a).

Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7.88 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.49 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.78 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.67- 3.61 (6H, m), 3.37 (3H, s).

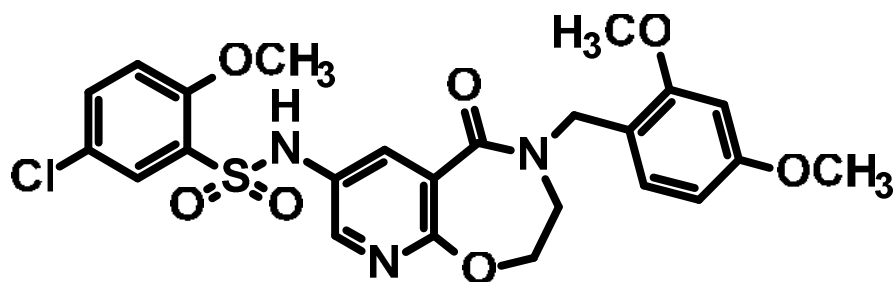
(7c) 5-cloro-2-metoxi-N-(4-(2-metoxietil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin 7- il)bencenosulfonamida

15 El compuesto del título (86.9 mg, rendimiento: 72%) se obtuvo mediante producción según el Ejemplo (1d), utilizando 7- amino- 4- (2- metoxietil)-3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (65.3 mg, 0.28 mmol) obtenido en el Ejemplo (7b) y cloruro de 5- cloro- 2- metoxibencenosulfonilo (81.5 mg, 0.34 mmol).

Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.25 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.15- 7.11 (1H, m), 7.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.56- 4.52 (2H, m), 4.06 (3H, s), 3.76- 3.70 (4H, m), 3.61 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.35 (3H, s).

Espectro EM (ES/APCI $^+$): 442 (M+H), 444 (M+2+H).

(Ejemplo 8) 5-cloro-N-[4- (2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7- il]-2- metoxibencenosulfonamida



5 (8a) 2-[(2,4 dimetoxibencil)amino]etanol

A una mezcla de 2,4-dimetoxibenzaldehído (16.20 g, 97.5 mmol) y 2-aminoetanol (5.98 g, 97.9 mmol) en metanol (120 ml), se añadió sulfato de sodio anhidro (6.23 g, 43.9 mmol), y la mezcla de se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Posteriormente, a la mezcla, se añadió borohidruro de sodio (1.84 g, 48.6 mmol) durante 15 minutos, y la mezcla se agitó a 22°C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió ácido acético (2.8 ml, 49 mmol), y la mezcla se agitó durante 10 minutos y se concentró en 1/2 aproximadamente de la cantidad a presión reducida. La mezcla concentrada se diluyó por adición de agua y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido de extracción con cloruro de metileno. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Se añadió al residuo, n-hexano (100 mL) y acetato de etilo (4 mL), y el

sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con n-hexano, y después se secó para obtener el compuesto del título (18.44 g, rendimiento: 90%).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 7.12 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.47- 6.42 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.74 (2H, S), 3.65- 3.63 (2H, m), 2.76- 2.74 (2H, m).

(8b) 2- Cloro- N- (2,4- dimetoxibencil)- N- (2- hidroxietil)- 5- nitropiridina- 3- carboxamida

A una suspensión de ácido 2-cloro-5- nitropiridina-3-carboxílico (4.91 g, 24.2 mmol) y cloruro de oxalilo (2.6 ml, 30 mmol) en cloruro de metileno (120 mL), N, N- dimetilformamida (0.10 ml, 1.3 mmol) se añadió a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura que antes durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para preparar un producto crudo de cloruro del ácido 2- cloro-5-nitropiridina- 3- cloruro carboxílico. A una solución de 2-[(2,4 dimetoxibencil)amino]etanol (5.11 g, 24.2 mmol) obtenido en el Ejemplo (8a) y N,N-diisopropiletilamina (8.25 ml, 48.5 mmol) en tetrahidrofurano (50 mL), se añadió una solución del producto crudo de cloruro del ácido 2- cloro-5- nitropiridina-3-carboxílico en tetrahidrofurano (70 mL) durante 20 minutos bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura que antes durante 90 minutos . A la mezcla de reacción, se añadió agua (0.05 mL) y, luego la mezcla se concentró bajo presión reducida. La mezcla concentrada se diluyó por adición de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se añadió sulfato de magnesio anhidro y carbón a la misma.

Después de la filtración a través de una almohadilla de Celite 545 (R), el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Al residuo, se añadió éter diisopropílico (50 mL) y acetato de etilo (10 mL) para precipitar un sólido. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con un solvente mixto de éter diisopropílico/acetato de etilo = 5/1, y luego se secó para obtener el compuesto del título (8.30 g, rendimiento :87%).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 9.24 (0.8H, d, J = 2.7 Hz), 9.21 (0.2H, d, J = 2.7 Hz), 8.57 (0.2H, d, J = 2.7 Hz), 8.44 (0.8H, d, J = 2.7 Hz), 7.38 (0.2H, d, J = 8.2 Hz), 6.99 (0.8H, d, J = 8.2 Hz), 6.54- 6.48 (0.4H, m), 6.45- 6.40 (1.6H, m), 5.13 (0.2H, d, J = 14.9 Hz), 4.53 (0.2H, d, J = 14.9 Hz), 4.38- 3.54 (10.8H, m), 3.24- 3.19 (0.4H, t, J = 5.1 Hz), 2.42 (0.4H, t, J = 5.1 Hz).

(8c) 4-(2,4- dimetoxibencil)-7-nitro- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

Una solución de bis(trimetilsilil)amida en tetrahidrofurano (1.9 mol /L aproximadamente, 14.4 mL, 27.4 mmol) se diluyó con tetrahidrofurano (450 mL). Una solución de 2- cloro-N-(2,4-dimetoxibencilo)-N-(2- hidroxietil)-5- nitropiridina-3-carboxamida (7.22 g, 18.2 mmol) obtenido en el Ejemplo (8b) en tetrahidrofurano (450 mL) se añadió a la misma durante 70 minutos bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura que antes durante 10 minutos y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 mL) y luego la mezcla de reacción se concentró en aproximadamente 1/5 de la

cantidad bajo presión reducida. La mezcla concentrada se diluyó por adición de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano/cloruro de metileno = 1/1/1 - 3/2/2). Al sólido obtenido, se añadió diisopropílico (20 mL) y acetato de etilo (10 mL), y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con un solvente mixto de éter diisopropílico/acetato de etilo = 2/1, y luego se secó para obtener el compuesto del título (4.18 g, rendimiento :64%).

Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9.34 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.20 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.34- 7.32 (1H, m), 6.50- 6.48 (2H, m), 4.76 (2H, s), 4.53- 4.51 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.78- 3.76 (2H, m).

(8d) 7- Amino- 4- (2,4-dimetoxibencil)- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

Una mezcla de 4- (2,4-dimetoxibencil)-7-nitro-3,4-dihidropirido [3,2-f][1,4]oxazepin-5 (2H)-ona (4.18 g, 11.6 mmol) obtenida en el Ejemplo (8c) y paladio de carbono al 10% (contenido de agua: 54.6%, 1.36 g) en tetrahidrofurano (110 mL) y etanol (55 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas a presión normal bajo atmósfera de hidrógeno. El hidrógeno en el recipiente de reacción se reemplazó con nitrógeno y luego la mezcla de reacción se filtró a través de Celite

545 (R). El solvente en el filtrado se separó por destilación bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (3.93 g, rendimiento: cuantitativo).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 7.86 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.62 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.31- 7.28 (1H, m), 6.49- 6.47 (2H, m), 4.75 (2H, s), 4.25 (2H, t, J = 4.9 Hz), 3.82 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.64 (2H, br s), 3.55 (2H, t, J = 4.9 Hz).

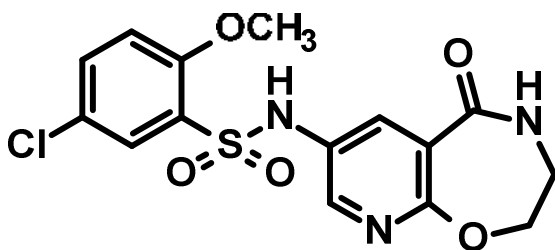
(8e) 5-cloro-N-[4-(2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il]-2-metoxibencenosulfonamida

A una mezcla de 7-amino-4-metil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (229 mg, 0.70 mmol) obtenido en el Ejemplo (8d) y piridina (3.0 mL, 37.3 mmol), se añadió cloruro de 5-cloro-2-metoxibencenosulfonilo (190 mg, 0.79 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2.5 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 85/15) para obtener el compuesto del título (349 mg, rendimiento: 94%) .

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.24 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.07 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.30- 7.22 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.49- 6.46 (2H, m), 4.70 (2H, s), 4.32 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.09 (3H, s), 3.81- 3.80 (6H, m), 3.60 (2H, t, J = 4.6 Hz).

Espectro MS (ES/APCI ⁺): 534 (M+H), 536 (M+2+H).

(Ejemplo 9) 5-cloro-2-metoxi-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida

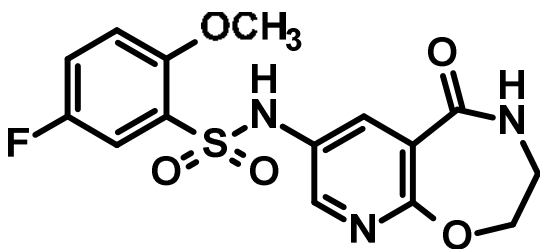


A una suspensión de 5-cloro-N-[4- (2,4-dimetoxibencilo)-5-oxo- 2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin-7- il]-2- metoxibencenosulfonamida (335 mg, 0.63 mmol) obtenido en el Ejemplo (8e) en cloroformo (5 mL), se añadió anisol
5 (0.136 ml, 1.25 mmol), ácido trifluoroacético (2 ml, 26 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0.165 ml , 1.88 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y la mezcla concentrada se diluyó mediante la adición de cloroformo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y
10 se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La capa orgánica se separó, y la capa acuosa se sometió a extracción con un solvente mixto de acetato de etilo/tetrahidrofurano = 2/1 tres veces. Todas las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Al residuo, se añadió
15 acetato de etilo, y el precipitado sólido se recolectó mediante filtración para obtener el compuesto del título (154 mg, rendimiento: 64%).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.29 (1H, s), 8.53 (1H, br t, J = 5.2 Hz), 8.11- 8.08 (2H, m), 7.69- 7.64 (2H, m), 7.26 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.37- 4.35 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.38- 3.34 (2H, m).

Espectro EM (ES/APCI ⁺): 384 (M+H), 386 (M+2+H).

(Ejemplo 10) 5-fluoro-2-metoxi-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida



5

(10a) N-[4-(2,4-dimethoxybenzyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydropyrido[3,2-f][1,4]oxazepin-7-yl]-5-fluoro-2-methoxybenzenesulfonamide

A una mezcla de 7-amino-4-metil-3,4-dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (200 mg, 0.61 mmol) obtenido en el Ejemplo (8d) y piridina (6 mL, 74.6 mmol), se añadió cloruro de 5-fluoro-2-metoxibencenosulfonilo (158 mg, 0.70 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 90/10) para obtener el compuesto del título (305 mg, rendimiento: 97%) .

10

15

Espectro ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.24 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.52- 7.49 (1H, m), 7.26- 7.20 (2H, m), 7.04- 7.00 (1H, m), 6.95 (1H, br s), 6.48- 6.46 (2H, m), 4.70 (2H, s), 4.31 (2H, br t, J = 4.3 Hz), 4.08 (3H, s), 3.81- 3.80 (6H, m), 3.59 (2H, br t, J = 4.3 Hz).

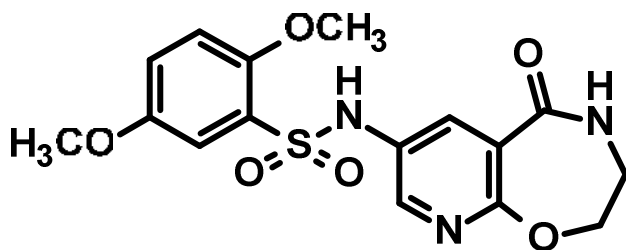
(10b) 5-fluoro-2-metoxi-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida

A una suspensión de N-[4- (2,4-dimetoxibencilo)-5-oxo- 2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin-7- il]-5-fluoro-2- metoxibencenosulfonamida (305 mg, 0.59 mmol) obtenido en el Ejemplo (10a) en cloroformo (5 mL), se añadió anisol (0.128 mL, 1.17 mmol), ácido trifluoroacético (2 mL, 26 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0.165 mL, 1.77 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y la mezcla concentrada se diluyó mediante la adición de acetato de etilo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración para obtener el compuesto del título (192 mg, rendimiento: 89%).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.28 (1H, s), 8.52 (1H, br t, J = 4.9 Hz), 8.11- 8.08 (2H, m), 7.51- 7.46 (2H, m), 7.26- 7.23 (1H, m), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 3.86 (3H, s), 3.40- 3.35 (2H, m).

Espectro EM (ES/APCI $^+$): 368 (M+H).

(Ejemplo 11) 2,5- dimetoxi- N- (5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-7- il)bencenosulfonamida



(11a) N- [4- (2,4- dimetoxibencil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2,5- dimetoxibencenosulfonamida

A una mezcla de 7-amino-4-metil-3,4-dihidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin-5(2H)- ona (200 mg, 0.61 mmol) obtenido en el Ejemplo (8d) y piridina (5 mL, 62 mmol), se añadió cloruro de 2,5-dimetoxibencenosulfonilo (158 mg, 0.67 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 85/15) para obtener el compuesto del título (290 mg, rendimiento: 90%) .

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.24 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.09- 8.08 (1H, m), 7.30- 7.25 (2H, m), 7.07- 6.98 (3H, m), 6.48- 6.45 (2H, m), 4.70 (2H, s), 4.30 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.04 (3H, s), 3.81- 3.79 (6H, m), 3.75 (3H, s), 3.58 (2H, t, J = 4.6 Hz).

(11b) 2,5- dimetoxi- N- (5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il)bencenosulfonamida

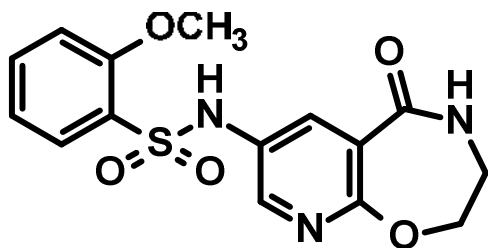
A una solución de N-[4- (2,4-dimetoxibencilo)-5-oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin-7- il]-2,5-dimetoxibencenosulfonamida (290 mg, 0.55 mmol) obtenido en el Ejemplo (11a) en cloroformo (4 mL), se añadió

anisol (0.12 mL, 1.1 mmol), ácido trifluoroacético (2 mL, 26 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0.15 mL, 1.7 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó por la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido por la extracción con cloroformo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Al residuo, se añadió éter diisopropílico, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con éter diisopropílico, y luego se secó para obtener el compuesto del título (144 mg, rendimiento: 77%).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.16 (1H, s), 8.51 (1H, t, $J = 5.2$ Hz), 8.09 (2H, dd, $J = 10.3, 3.0$ Hz), 7.21- 7.12 (3H, m), 4.35 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 3.81 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.39- 3.34 (2H, m).

Espectro EM (ES/APCI $^+$): 380 (M+H).

(Ejemplo 12) 2-metoxi- N- (5-oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-7-il)bencenosulfonamida



(12a) N- [4- (2,4- dimetoxibencil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2- metoxibencenosulfonamida

A una mezcla de 7-amino-4-metil-3,4-dihidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin-5(2H)-ona (150 mg, 0.46 mmol) obtenido en el Ejemplo (8d) y piridina (4 mL, 50 mmol), se añadió cloruro de 2-metoxibencenosulfonilo (104 mg, 0.50 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2.5 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 85/15) para obtener el compuesto del título (212 mg, rendimiento: 93%) .

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.23 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.07- 8.06 (1H, m), 7.79- 7.77 (1H, m), 7.55- 7.51 (1H, m), 7.30- 7.24 (1H, m), 7.08- 6.98 (2H, m), 6.92 (1H, s), 6.48- 6.43 (2H, m), 4.69 (2H, s), 4.29 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.09 (3H, s), 3.81- 3.78 (6H, m), 3.56 (2H, t, J = 4.6 Hz).

(12b) 2- metoxi-N- (5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il)bencenosulfonamida

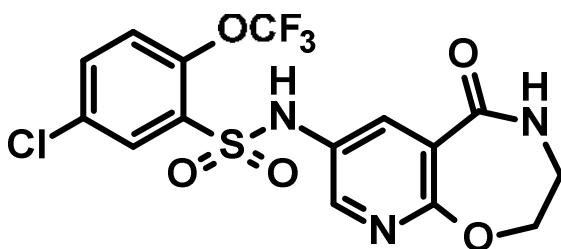
A una suspensión de N-[4- (2,4-dimetoxibencilo)-5-oxo- 2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin-7- il]-2,5-metoxibencenosulfonamida (212 mg, 0.43 mmol) obtenido en el Ejemplo (12a) en cloroformo (4 mL), se añadió anisol (0.1 mL, 0.9 mmol), ácido trifluoroacético (2 mL, 26 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0.15 ml , 1.3 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se neutralizó por la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido por la extracción con cloroformo dos veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Al residuo, se añadió éter diisopropílico, y el

sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con éter diisopropílico, y luego se secó para obtener el compuesto del título (55,2 mg, rendimiento: 37%).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.12 (1H, s), 8.52- 8.48 (1H, m), 8.10- 8.06 (2H, m), 7.70 (1H, dd, $J = 7.9, 1.8$ Hz), 7.61- 7.56 (1H, m), 7.20 (1H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.03 (1H, t, $J = 7.6$ Hz), 4.34 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 3.88 (3H, s), 3.37- 3.31 (2H, m).

Espectro EM (ES/APCI $^+$): 350 (M+H).

(Ejemplo 13) 5-cloro- N- (5-oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-7- il)- 2- (trifluorometoxi)bencenosulfonamida



(13a) cloruro de 5- Cloro- 2- (trifluorometoxi)bencenosulfonilo

Al ácido clorosulfónico (30.0 ml, 451 mmol), se añadió éter 4- clorofenil metílico (2.60 ml, 18.1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 46 horas. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en hielo (300 mL aproximadamente), seguido por extracción con cloruro de metileno dos veces. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó

mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n- hexano/cloruro de metileno = 1/1) para obtener el compuesto del título (contenido del 83% aproximadamente, 4.67 g, rendimiento: 73%) como una mezcla que contiene los isómeros de posición.

5 Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.09 (0.83H, d, J = 2.7 Hz), 8.02 (0.17H, br d, J = 2.7 Hz), 7.75 (0.83H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.71 (0.17H, d, J = 8.6 Hz), 7.55-7.52 (0.17H, m), 7.50- 7.47 (0.83H, m).

(13b) 5- Cloro- N- [4- (2,4- dimetoxibencil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2- (trifluorometoxi)bencenosulfonamida

10 A una mezcla de 7- amino- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 3,4- dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin- 5(2H)-ona (260 mg 0.79 mmol) obtenido en el ejemplo (8d) y piridina (8 ml, 99 mmol), se añadió cloruro de 5- cloro-2- (trifluorometoxi)bencenosulfonilo (contenido aproximadamente 83%, 325 mg, 0.92 mmol) obtenido en el Ejemplo (13a) a temperatura ambiente , y la mezcla se agitó
15 a 80°C durante 2.5 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 0/100) para obtener el compuesto del título (305 mg, rendimiento: 66%) .

Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.29 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.17 (1H, d, J =
20 3.0 Hz), 7.90 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.58- 7.54 (1H, m), 7.38- 7.27 (3H, m), 6.49- 6.44 (2H, m), 4.73 (2H, s), 4.33 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.81 (6H, s), 3.63- 3.60 (2H, m).

(13c) 5- Cloro- N- (5- oxo- 2,3,4,5- tetrahiropiido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- i)- 2- (trifluorometoxi)bencenosulfonamida

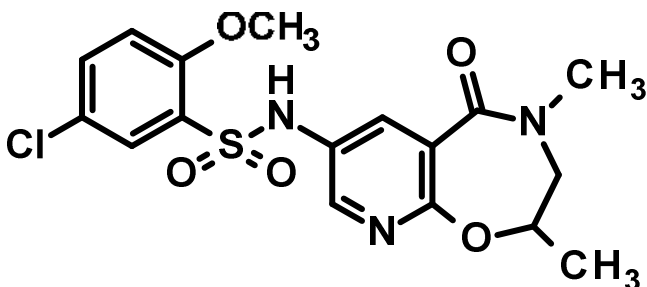
A una solución de 5 - cloro -N-[4-(2,4 -dimetoxibencil)-5-oxo - 2,3,4,5 - tetrahidropirido[3,2 - f] [1,4]oxazepin-7 -il] -2-(trifluorometoxi)bencenosulfonamida (305 mg, 0.52 mmol) obtenido en el Ejemplo (13b) y anisol (0.113 mL, 1.04 mmol) en cloroformo (8 mL), se añadió ácido trifluoroacético (3 mL, 39 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0.137 mL, 1.56 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. A la mezcla de reacción, se añadió agua, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Al residuo, se añadió éter diisopropílico, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con éter diisopropílico, y luego se secó para obtener el compuesto del título (171 mg, rendimiento: 75%).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.78 (1H, s),

8.58- 8.53 (1H, m), 8.13- 8.06 (2H, m), 7.91- 7.85 (2H, m), 7.65- 7.60 (1H, m), 4.39 (2H, t, J = 4.3 Hz), 3.41- 3.36 (2H, m).

Espectro EM (ES/APCI $^+$): 438 (M+H), 440 (M+2+H).

(Ejemplo 14) 5- Cloro-N- (2,4- dimetil- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin- 7- il)- 2- metoxibencenosulfonamida



(14a) 2,4- dimetil- 7- nitro- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

El compuesto del título (280 mg, rendimiento para 2 etapas: 44%) se obtuvo mediante producción según los Ejemplos (1a) y (1b) utilizando ácido 2- cloro- 5- nitropiridina-3-carboxílico (550 mg, 2.71 mmol) y 1- (metilamino)propan- 2- ol (240 mg, 2.69 mmol) como materiales de partida.

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 9.23 (2H, s), 4.92- 4.85 (1H, m), 3.69- 3.56 (2H, m), 3.27 (3H, s), 1.24 (3H, d, J = 12.8 Hz).

(14b) 7- Amino- 2,4- dimetil- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona

El compuesto del título (200 mg, rendimiento: 82%) se obtuvo mediante producción según el método descrito en el ejemplo (1c) usando 2,4- dimetil- 7- nitro- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona (280 mg, 1.18 mmol) obtenido en el Ejemplo (14a).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 7.87 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.77- 4.70 (1H, m), 4.00- 3.91 (1H, m), 3.65 (2H, br s), 3.49- 3.44 (1H, m), 3.35- 3.27 (1H, m), 3.23 (3H, s), 1.43 (5H, d, J = 6.7 Hz).

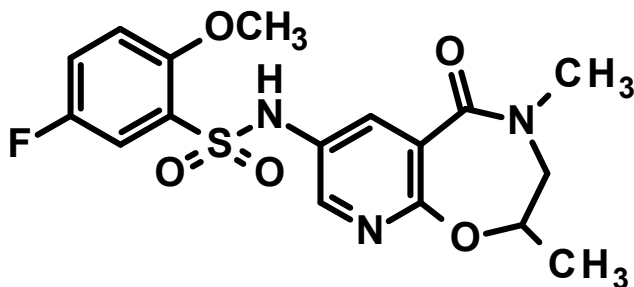
(14c) 5- Cloro-N- (2,4-dimetil- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il)- 2- metoxibencenosulfonamida

El compuesto del título (90 mg, rendimiento: 46%) se obtuvo mediante producción según el Ejemplo (1d), utilizando 7- amino- 2,4- dimetil-3,4- dihidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin-5(2H)-ona (99 mg, 0.48 mmol) obtenido en el Ejemplo (14b) y cloruro de 5- cloro- 2-metoxibencenosulfonilo (132.5 mg, 0.55 mmol).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.39 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.82 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.69- 7.66 (2H, m), 7.28- 7.23 (1H, m), 4.73- 4.67 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.55- 3.49 (1H, m), 3.40- 3.29 (2H, m), 3.07 (3H, s), 1.26 (4H, d, J = 6.1 Hz).

Espectro EM (ES/APCI $^+$): 412 (M+H), 414 (M+2+H).

(Ejemplo 15) N- (2,4- dimetil-5-oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il)- 5- fluoro- 2- metoxibencenosulfonamida



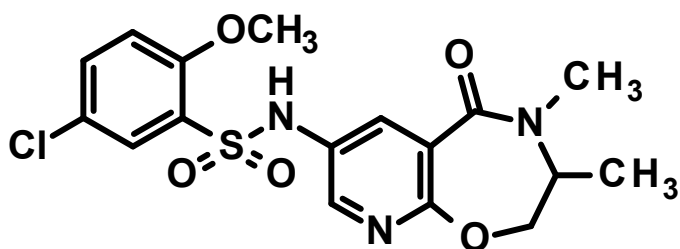
El compuesto del título (104 mg, rendimiento: 55%) se obtuvo mediante producción según el Ejemplo (1d), utilizando 7- amino-2,4- dimetil-3,4- dihidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin-5(2H)-ona (99 mg, 0.48 mmol) obtenido en el

Ejemplo (14b) y cloruro de 5- fluoro- 2-metoxibencenosulfonilo (114 mg, 0.51 mmol).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.38 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.82- 7.81 (1H, m), 7.53- 7.47 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J = 8.5, 4.3 Hz), 4.72- 4.67 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.54- 3.48 (1H, m), 3.39- 3.30 (1H, m), 3.07 (3H, s), 1.25 (3H, d, J = 6.1 Hz).

Espectro EM (ES/APCI $^+$): 396 (M+H).

(Ejemplo 16) 5- Cloro-N- (3,4- dimetil- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il)- 2- metoxibencenosulfonamida



(16a) 3,4- dimetil- 7- nitro- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

El compuesto del título (234 mg, rendimiento para 2 etapas: 37%) se obtuvo mediante producción según el método descrito en los Ejemplos (1a) y (1b) utilizando ácido 2- cloro-5- nitropiridina-3-carboxílico (550 mg, 2.71 mmol) y 2- (metilamino)propan- 1- ol (240 mg, 2.69 mmol).

Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9.59 (1H, d, J = 3.0 Hz), 9.23- 9.20 (1H, m), 4.70 (1H, dd, J = 13.1, 5.2 Hz), 4.47 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.84- 3.76 (1H, m), 3.25 (3H, s), 1.36 (4H, d, J = 7.3 Hz).

(16b) 7- amino- 3,4- dimetil- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona

El compuesto del título (168 mg, rendimiento: 82%) se obtuvo mediante producción según el método descrito en el ejemplo (1c) usando 3,4- dimetil- 7- nitro- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona (234 mg, 0.99 mmol) obtenido en el Ejemplo (16a).

Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.00 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.88 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.44 (1H, dd, J = 12.5, 6.4 Hz), 4.28- 4.23 (1H, m), 3.81- 3.71 (1H, m), 3.60 (2H, br s), 3.18 (3H, s), 1.32 (3H, d, J = 6.7 Hz).

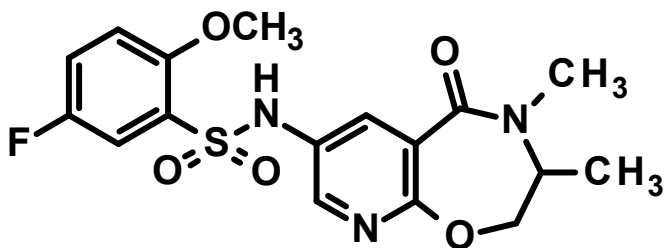
(16c) 5- cloro-N- (3,4-dimetil- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il)- 2- metoxibencenosulfonamida

El compuesto del título (73 mg, rendimiento: 44%) se obtuvo mediante producción según el Ejemplo (1d), utilizando 7- amino- 3,4- dimetil-3,4- dihidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin-5(2H)-ona (84 mg, 0.41 mmol) obtenido en el Ejemplo (16b) y cloruro de 5- cloro- 2-metoxibencenosulfonilo (111 mg, 0.46 mmol).

Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.36- 8.32 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.06 (1H, br s), 7.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.51 (1H, dd, J = 12.8, 5.5 Hz), 4.26 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.08 (3H, s), 3.73- 3.67 (1H, m), 3.17 (3H, s), 1.30 (3H, d, J = 6.7 Hz).

Espectro EM (ES/APCI $^+$): 412 (M+H), 414 (M+2+H).

(Ejemplo 17) N- (3,4- dimetil-5-oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il)- 5- fluoro- 2- metoxibencenosulfonamida

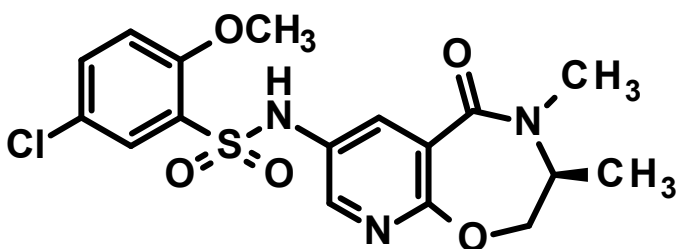


El compuesto del título (78 mg, rendimiento: 50%) se obtuvo mediante producción según el Ejemplo (1d), utilizando 7- amino- 3,4- dimetil-3,4- dihidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin-5(2H)-ona (83 mg, 0.40 mmol) obtenido en el
 5 Ejemplo (16b) y cloruro de 5- fluoro- 2-metoxibencenosulfonilo (104 mg, 0.46 mmol).

Espectro ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.36- 8.31 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J = 7.6, 3.4 Hz), 7.24- 7.20 (1H, m), 7.08 (1H, br s), 7.02 (1H, dd, J = 9.2, 4.3 Hz), 4.51 (1H, dd, J = 12.5, 5.2 Hz), 4.25 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.08 (3H, s), 3.73- 3.66 (1H, m), 3.16 (3H, s), 1.29 (3H, d, J = 7.3 Hz).

Espectro EM (ES/APCI ⁺): 396 (M+H).

(Ejemplo 18) 5- Cloro-N- [(3S)-(3,4- dimetil- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin- 7- il)- 2- metoxibencenosulfonamida



(18a) (2S) -2- [(2,4- dimetoxibencil) amino]propan 1- ol

El compuesto del título (2.98 g, rendimiento: 99%) se obtuvo mediante la producción según el método descrito en el Ejemplo (8a) usando 2,4 - dimetoxibenzaldehído (2.22 g, 13.4 mmol) y (2S) -2-aminopropan-1-ol (1 g, 13.3 mmol).

5 Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 7.13 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.50- 6.42 (2H, m), 3.85- 3.79 (7H, m), 3.77- 3.60 (3H, m), 3.26 (1H, dd, J = 10.6, 6.4 Hz), 2.84- 2.76 (1H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.7 Hz).

(18b) (3S)-4-(2,4- dimetoxibencil)- 3- metil- 7- nitro- 3,4- dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin- 5(2H)-ona

10 El compuesto del título (781.8 mg, rendimiento para 2 etapas: 60%) se obtuvo mediante la producción según el método descrito en los Ejemplos (1a) y (1b) usando ácido 2-cloro-5-nitropiridina-3-carboxílico (700 mg, 3.46 mmol) y (2S) - 2- [(2,4 - dimetoxibencil)amino]propan -1-ol (785 mg, 3.49 mmol) obtenido en el Ejemplo (18a).

15 Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 9.62- 9.61 (1H, m), 9.20 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.50- 6.47 (2H, m), 4.95 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.65- 4.55 (2H, m), 4.31 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.04- 3.97 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.81 (3H, s), 1.23 (3H, d, J = 6.7 Hz).

(18c) (3S)- 3-metil-7-nitro-3,4-dihidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin-5 (2H)-ona

20 A una solución de (3S)- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 3- metil-7- nitro- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-5(2H)- ona (450 mg, 1.21 mmol) obtenido en el Ejemplo (18b) y anisol (0.2 mL, 1.8 mmol) en cloroformo (5 mL), se añadió ácido trifluoroacetico (3 mL, 39 mmol) y ácido trifluorometanosulfonico (0.2 mL, 2.3

mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y la mezcla se concentró se diluyó mediante la adición de cloroformo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se
5 secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Al residuo, se añadió éter diisopropílico, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con éter diisopropílico, y luego se secó para obtener el compuesto del título (228 mg, rendimiento: 85%).

10 Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 9.49- 9.47 (1H, m), 9.26- 9.24 (1H, m), 6.49 (1H, br s), 4.60 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.47- 4.40 (1H, m), 4.02- 3.94 (1H, m), 1.42- 1.39 (3H, m).

(18d) (3S)- 3,4- dimetil- 7- nitro- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona

A una solución de (3S)- 3- metil- 7- nitro- 3,4-dihidropirido[3,2-f] [1,4]
15 oxazepin-5(2H)-ona (228 mg, 1.02 mmol) obtenido en Ejemplo (18c) en N, N- dimetilformamida (5 ml), se añadió hidruro de sodio (contenido 63%, 53 mg, 1.39 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. Posteriormente, la mezcla se enfrió en un baño de agua helada. Se añadió yoduro de metilo (0.127 ml, 2.04 mmol) a la misma, y la
20 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de acetato de etilo, se lavó con una solución de cloruro de sodio acuoso al 5% tres veces, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo

presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n- hexano/acetato de etilo = 100/0 - 0/100) para obtener el compuesto del título (160 mg, rendimiento: 66%).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 9.59 (1H, d, J = 3.0 Hz), 9.22- 9.21 (1H, m), 4.70 (1H, dd, J = 12.8, 5.5 Hz), 4.47 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.84- 3.77 (1H, m), 3.25 (3H, s), 1.36 (3H, d, J = 7.3 Hz).

(18e) (3S)- 7- amino- 3,4- dimetil- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona

El compuesto del título (175 mg, rendimiento: cuantitativo) se obtuvo mediante producción según el método descrito en el Ejemplo (3c) usando (3S)- 3,4- dimetil-7- nitro- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona (160 mg, 0.67 mmol) obtenido en el Ejemplo (18d).

Espectro¹H RMN (CD₃OD, 400MHz) δ: 7.87- 7.85 (1H, m), 7.79- 7.78 (1H, m), 5.47- 5.44 (1H, m), 4.45- 4.39 (1H, m), 4.22 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.92- 3.84 (2H, m), 3.15 (3H, s), 1.32- 1.23 (3H, m).

(18f) 5- cloro-N- [(3S)-(3,4- dimetil- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il)- 2- metoxibencenosulfonamida

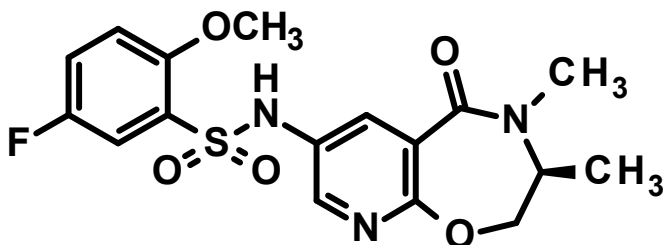
El compuesto del título (87 mg, rendimiento: El compuesto del título (73 mg, rendimiento: 63%) se obtuvo mediante producción según el Ejemplo (1d), utilizando (3S)-7- amino- 3,4- dimetil-3,4-dihidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin-5(2H)- ona (69 mg, 0.34 mmol) obtenido en el Ejemplo (18e) y cloruro de 5- cloro- 2- metoxibencenosulfonilo (91 mg, 0.38 mmol).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.34 (2H, dd, J = 12.1, 2.4 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.10 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 9.1 Hz),

4.51 (1H, dd, J = 12.8, 5.5 Hz), 4.26 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.07 (3H, s), 3.74- 3.66 (1H, m), 3.17 (3H, s), 1.30 (3H, d, J = 7.3 Hz).

Espectro EM (ES/APCI ⁺): 412 (M+H), 414 (M+2+H).

- 5 (Ejemplo 19) N- [(3S)-3,4- dimetil-5-oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin- 7- il)- 5- fluoro- 2- metoxibencenosulfonamida

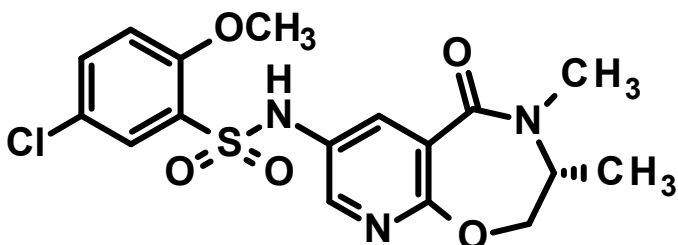


- El compuesto del título (81 mg, rendimiento: El compuesto del título (73 mg, rendimiento: 61%) se obtuvo mediante producción según el Ejemplo (1d),
10 utilizando (3S)-7- amino- 3,4- dimetil-3,4-dihidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin-5(2H)-
ona (69 mg, 0.34 mmol) obtenido en el Ejemplo (18e) y cloruro de 5- fluoro- 2-
metoxibencenosulfonilo (88 mg, 0.39 mmol).

- Espectro ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.34 (2H, dd, J = 14.9, 2.7 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 7.9, 3.0 Hz), 7.24- 7.19 (1H, m), 7.08 (1H, s), 7.02 (1H, dd, J = 9.1, 4.3 Hz),
15 4.51 (1H, dd, J = 12.8, 5.5 Hz), 4.25 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.07 (3H, s), 3.73- 3.66 (1H, m), 3.16 (3H, s), 1.29 (3H, d, J = 6.7 Hz).

Espectro EM (ES/APCI ⁺): 396 (M+H).

(Ejemplo 20) 5- Cloro-N- [(3R)-(3,4- dimetil- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin- 7- il)- 2- metoxibencenosulfonamida



(20a) (2R) -2- [(2,4- dimetoxibencil) amino]propan 1- ol

5 El compuesto del título (3.10 g, rendimiento: cuantitativo) se obtuvo mediante la producción según el método descrito en el Ejemplo (8a) usando 2,4 - dimetoxibenzaldehído (2.25 g, 13.5 mmol) y (2R) -2-aminopropan-1-ol (1.02 g, 13.6 mmol).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 7.13 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.50- 6.42 (2H, m), 3.86- 3.79 (7H, m), 3.77- 3.61 (3H, m), 3.26 (1H, dd, J = 10.6, 6.4 Hz), 2.84- 2.76 (1H, m), 1.06 (3H, d, J = 6.1 Hz).

(20b) (3R)-4-(2,4- dimetoxibencil)- 3- metil- 7- nitro- 3,4- dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin- 5(2H)-ona

15 El compuesto del título (783 mg, rendimiento para 2 etapas: 61%) se obtuvo usando ácido 2-cloro-5-nitropiridina-3-carboxílico (700 mg, 3.46 mmol) y (2R)-2- [(2,4 - dimetoxibencil)amino]propan -1-ol (778 mg, 3.45 mmol) obtenido en el Ejemplo (20a).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 9.62 (1H, d, J = 3.0 Hz), 9.20 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.50- 6.47 (2H, m), 4.95 (1H, d, J = 14.0 Hz),

4.65- 4.54 (2H, m), 4.31 (1H, d, J = 13.4 Hz), 4.04- 3.97 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.81 (3H, s), 1.23 (3H, d, J = 7.3 Hz).

(20c) (3R)- 3,4- dimetil- 7- nitro- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona

El compuesto del título (120 mg, rendimiento para 2 etapas: 48%) se obtuvo
5 mediante la producción según el método descrito en los Ejemplos (18c) y (18d)
usando (3R) -4-(2,4 - dimetoxibencil)-3-metil -7- nitro - 3,4 - dihidropirido[3,2 -
f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona (390 mg, 1.04 mmol) obtenido en el Ejemplo (20b).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 9.59 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.21 (1H, d, J =
2.4 Hz), 4.70 (1H, dd, J = 13.1, 5.2 Hz), 4.47 (1H, d, J = 13.1 Hz), 3.84- 3.77 (1H,
10 m), 3.25 (3H, s), 1.36 (3H, d, J = 6.7 Hz).

(20d) (3R)- 7- amino- 3,4- dimetil- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona

El compuesto del título (87.9 mg, rendimiento: 84%) se obtuvo mediante
producción según el método descrito en el ejemplo (1c) usando (3R)-3,4- dimetil-
7- nitro- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona (120 mg, 0.51 mmol)
15 obtenido en el Ejemplo (20c).

Espectro¹H RMN (CD₃OD, 400MHz) δ: 7.86 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.79 (1H, d, J =
3.0 Hz), 4.42 (1H, dd, J = 12.5, 7.0 Hz), 4.22 (1H, dd, J = 12.5, 1.5 Hz), 3.93- 3.86
(1H, m), 3.15 (3H, s), 1.27 (3H, d, J = 6.7 Hz).

(20e) 5- cloro- N- [(3R)- 3,4- dimetil- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2-
20 f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2- metoxibencenosulfonamida

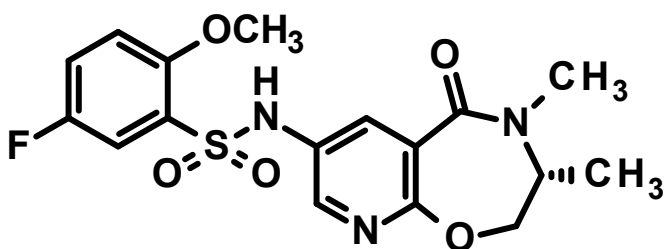
El compuesto del título (82 mg, rendimiento: El compuesto del título (73 mg,
rendimiento: 96%) se obtuvo mediante producción según el Ejemplo (1d),
utilizando (3R)-7- amino- 3,4- dimetil-3,4-dihidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin-5(2H)-

ona (43 mg, 0.21 mmol) obtenido en el Ejemplo (20d) y cloruro de 5- cloro- 2- metoxibencenosulfonilo (58 mg, 0.24 mmol).

Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.33 (2H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 7.73 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 7.02- 6.97 (2H, m), 4.51 (1H, dd, $J = 12.8, 5.5$ Hz), 4.26 (1H, d, $J = 12.8$ Hz), 4.09 (3H, s), 3.73- 3.67 (1H, m), 3.16 (3H, s), 1.30 (3H, d, $J = 6.7$ Hz).

Espectro EM (ES/APCI $^+$): 412 (M+H), 414 (M+2+H).

(Ejemplo 21) N- [(3R)-3,4- dimetil-5-oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il)- 5- fluoro- 2- metoxibencenosulfonamida



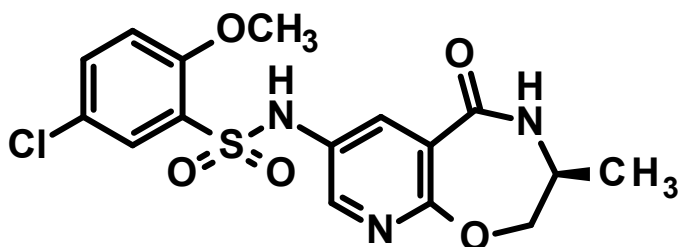
El compuesto del título (74 mg, rendimiento: El compuesto del título (82 mg, rendimiento: El compuesto del título (73 mg, rendimiento: 90%) se obtuvo mediante producción según el Ejemplo (1d), utilizando (3R)-7- amino- 3,4- dimetil- 3,4-dihidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin-5(2H)-ona (43 mg, 0.21 mmol) obtenido en el Ejemplo (20d) y cloruro de 5- fluoro- 2-metoxibencenosulfonilo (56 mg, 0.25 mmol).

Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.33 (2H, dd, $J = 12.5, 2.7$ Hz), 7.49 (1H, dd, $J = 7.3, 3.0$ Hz), 7.24- 7.19 (1H, m), 7.04- 7.00 (2H, m), 4.51 (1H, dd, $J = 12.8,$

5.5 Hz), 4.25 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.08 (3H, s), 3.72- 3.66 (1H, m), 3.16 (3H, s), 1.29 (3H, d, J = 6.7 Hz).

Espectro EM (ES/APCI ⁺): 396 (M+H).

- 5 (Ejemplo 22) 5-cloro-2-metoxi-N-[(3S)-(3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin 7- il]bencenosulfonamida



(22a) (3S)- 7- amino- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 3- metil- 3,4- dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)-ona

- 10 A una mezcla de (3S)- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 3- metil- 7- nitro- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-5(2H)- ona (330 mg, 0.88 mmol) obtenido en el Ejemplo (18b) en tetrahidrofurano (4 L) y metanol (4 ml), se añadió níquel (II) hexahidrato de cloruro (432 mg, 1.82 mmol). Posteriormente, la mezcla se enfrió en un baño de agua helada. Se añadió borohidruro sódico (134 mg, 3.54 mmol)
- 15 a la misma durante 10 minutos y luego, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó mediante la adición de acetona, luego Celite 545(R) (0.6 g aproximadamente) se añadió a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción

se filtró, y el solvente en el filtrado se destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (303 mg, rendimiento: cuantitativo).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.10 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.89 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.31- 7.26 (1H, m), 6.49- 6.44 (2H, m), 4.93 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.57 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.38 (1H, dd, J = 12.8, 5.8 Hz), 4.12 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.00- 3.74 (7H, m), 3.57 (2H, br s), 1.21 (3H, d, J = 7.3 Hz).

(22b) 5- cloro- N- [(3S)- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 3- metil- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2- metoxibencenosulfonamida

A una mezcla de (3S)-7-amino-4- (2,4- dimetoxibencil)- 3- metil- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-5(2H)- ona (150 mg, 0.44 mmol) obtenido en el Ejemplo (22a) y piridina (3 mL, 37 mmol), se añadió cloruro de 5- cloro- 2- metoxibencenosulfonilo (121 mg, 0.50 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 85/15) para obtener el compuesto del título (200 mg, rendimiento: 83%) .

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.21 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.01 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.92 (1H, s), 6.47- 6.43 (2H, m), 4.91 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.51- 4.41 (2H, m), 4.15- 4.11 (1H, m), 4.09 (3H, s), 3.85- 3.80 (1H, m), 3.80- 3.79 (6H, m), 1.17 (3H, d, J = 6.7 Hz).

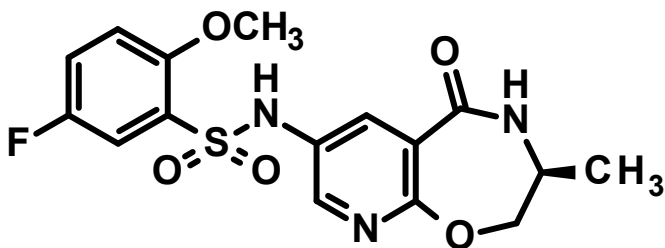
(22c) 5-cloro-2-metoxi-N-[(3S)-(3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin 7- il]bencenosulfonamida

A una solución de 5- cloro- N- [(3S)- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 3- metil- 5-oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2-metoxibencenosulfonamida (200 mg, 0.36 mmol) obtenido en el Ejemplo (22b) y anisol (0.1 mL, 0.9 mmol) en cloroformo (3 mL), se añadió ácido trifluoroacético (1 mL, 13 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0.1 mL, 1.1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y la mezcla se concentró, se diluyó mediante la adición de cloroformo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Al residuo, se añadió éter diisopropílico, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con éter diisopropílico, y luego se secó para obtener el compuesto del título (105 mg, rendimiento: 72%).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.31 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.22 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.02- 6.95 (2H, m), 6.10 (1H, br s), 4.41 (1H, d, J = 12.1 Hz), 4.23 (1H, dd, J = 12.8, 7.3 Hz), 4.08 (3H, s), 1.31 (3H, d, J = 6.7 Hz).

Espectro EM (ES/APCI ⁺): 398 (M+H), 400 (M+2+H).

(Ejemplo 23) 5-fluoro-2-metoxi-N-[(3S)-(3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin 7-il]bencenosulfonamida



(23a) N- [(3S)-4- (2,4- dimetoxibencil)- 3- metil-5-oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]-5- fluoro- 2- metoxibencenosulfonamida

A una mezcla de (3S)-7-amino-4- (2,4- dimetoxibencil)- 3- metil- 3,4-
5 dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-5(2H)- ona (150 mg, 0.44 mmol) obtenido en el
Ejemplo (22a) y piridina (3 mL, 37 mmol), se añadió cloruro de 5- fluoro- 2-
metoxibencenosulfonilo (120 mg, 0.53 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante
2 horas y 20 minutos en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y
después se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato
10 de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 85/15) para
obtener el compuesto del título (189 mg, rendimiento: 81%) .

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.39 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.30- 8.29 (1H,
m), 7.50 (1H, dd, J = 7.9, 3.0 Hz), 7.31- 7.20 (2H, m), 7.03 (1H, dd, J = 9.1,
3.6 Hz), 6.95 (1H, br s), 6.46- 6.44 (2H, m), 4.91 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.49 (1H, d,
15 J = 14.6 Hz), 4.43 (1H, dd, J = 12.8, 5.5 Hz), 4.16- 4.11 (1H, m), 4.09 (3H, s), 3.84-
3.79 (7H, m), 1.16 (3H, d, J = 6.7 Hz).

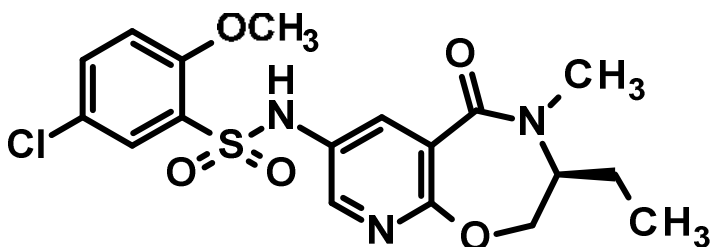
(23b) 5-fluoro-2-metoxi-N-[(3S)-(3-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f]
[1,4]oxazepin 7- il]bencenosulfonamida

A una solución de N- [(3S)- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 3- metil- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]- 5- fluoro-2-metoxibencenosulfonamida (189 mg, 0.35 mmol) obtenido en el Ejemplo (23a) y anisol (0.1 mL, 0.9 mmol) en cloroformo (3 mL), se añadió ácido trifluoroacético (1 mL, 13 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0.1 mL, 1.1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y la mezcla se concentró, se diluyó mediante la adición de cloroformo, se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Al residuo, se añadió éter diisopropílico, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con éter diisopropílico, y luego se secó para obtener el compuesto del título (73,1 mg, rendimiento: 54%).

Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 7.6, 3.3 Hz), 7.25- 7.20 (1H, m), 7.07- 7.00 (2H, m), 6.14 (1H, br s), 4.41 (1H, d, J = 11.5 Hz), 4.22 (1H, dd, J = 12.8, 7.3 Hz), 4.07 (3H, s), 3.88- 3.82 (1H, m), 1.30 (3H, d, J = 7.3 Hz).

Espectro EM (ES/APCI $^+$): 382 (M+H).

(Ejemplo 24) 5- cloro- N- [(3S)- 3- etil- 4- metil- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2- metoxibencenosulfonamida



(24a) (2S)- 2- [(2,4- dimetoxibencil)amino]butan- 1- ol

El compuesto del título (2.54 g, rendimiento: 97%) se obtuvo mediante la producción según el método descrito en el Ejemplo (8a) usando 2,4 -
5 dimetoxibenzaldehído (1.81 g, 10.9 mmol) y (2S) -2-aminobutan-1-ol (0.98 g, 11.0 mmol).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 7.12 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.48- 6.41 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.71 (2H, s), 3.66 (1H, dd, J = 10.3, 4.3 Hz), 3.31 (1H, dd, J = 10.3, 6.1 Hz), 2.60- 2.52 (1H, m), 1.54- 1.38 (2H, m), 0.90 (3H, t, J =
10 7.3 Hz).

(24b) (3S)- 7- bromo- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 3- etil- 3,4- dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona

El compuesto del título (379 mg, rendimiento para 2 etapas: 78%) se obtuvo mediante la producción según el método descrito en los Ejemplos (1a) y (1b)
15 usando ácido 5- bromo- 2- cloropiridina-3-carboxílico (500 mg, 2.11 mmol) y (2S)- 2- [(2,4 - dimetoxibencil)amino]butan -1-ol (506 mg, 2.11 mmol) obtenido en el Ejemplo (24a).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.90 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.34- 7.31 (1H, m), 6.49- 6.46 (2H, m), 5.08 (1H, d, J = 14.6 Hz), 4.62 (1H,

dd, J = 13.1, 5.2 Hz), 4.41 (1H, d, J = 14.6 Hz),
4.11- 4.09 (1H, m), 3.83 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.69- 3.63 (1H, m), 1.62- 1.52 (2H,
m), 1.00 (3H, t, J = 7.3 Hz).

(24c) (3S)- 7- bromo- 3- etil- 4- metil- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-5(2H)-
5 ona

El compuesto del título (85.1 mg, rendimiento para 2 etapas: 66%) se
obtuvo mediante la producción según el método descrito en los Ejemplos (18c) y
(18d) usando (3S)- 7- bromo- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 3- etil- 3,4-
dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)-ona (189 mg, 0.45 mmol) obtenido en el
10 Ejemplo (24b).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.86 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.39 (1H, d, J =
2.4 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 13.1, 5.2 Hz), 4.30 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.48- 3.41 (1H,
m), 3.22 (3H, s), 1.72- 1.64 (2H, m), 1.05 (3H, t, J = 7.6 Hz).

(24d) 5- cloro- N- [(3S)- 3- etil- 4- metil- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2-
15 f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2- metoxibencenosulfonamida

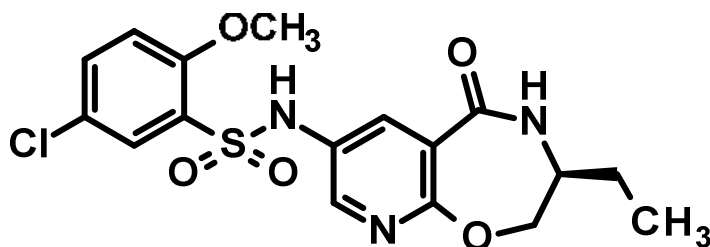
El compuesto del título (63,2 mg, rendimiento: 50%) se obtuvo mediante
producción según el método descrito en el Ejemplo (5), utilizando (3S)- 7- bromo-
3- eti- 4- metil 3,4- dihiropiido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona (85.1 mg, 0.30
mmol) obtenido en el Ejemplo (24c) y 5- cloro-2-metoxibencenosulfonilo (75.8 mg,
20 0.34 mmol) obtenido en el Ejemplo (5a).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.39- 8.31 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 3.0
Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.13 (1H, br s), 6.99 (1H, d, J = 9.1 Hz), 4.67

(1H, dd, J = 13.4, 5.5 Hz), 4.22 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.07 (3H, s), 3.43- 3.37 (1H, m), 3.19 (3H, s), 1.70- 1.60 (2H, m), 1.02 (3H, t, J = 7.3 Hz).

Espectro EM (ES/APCI ⁺): 426 (M+H), 428 (M+2+H).

- 5 (Ejemplo 25) 5- Cloro-N- [(3S)-(3- etil- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin- 7- il)- 2- metoxibencenosulfonamida

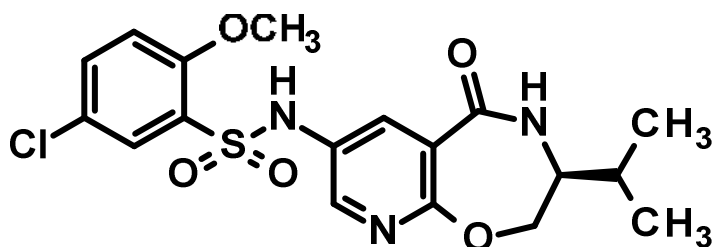


El compuesto del título (133 mg, rendimiento para 2 pasos: 72%) se obtuvo mediante producción según el método descrito en los Ejemplos (5d) y (9) utilizando (3S)- 7- bromo- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 3- etil- 3,4- dihidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-5(2H)- ona (189 mg, 0.45 mmol) obtenido en el Ejemplo (24b) y 5- cloro-2-metoxibencenosulfonilo (104 mg, 0.47 mmol) obtenido en el Ejemplo (5a).

Espectro ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.31 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.25 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.75 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 9.1, 2.4 Hz), 7.29- 7.25 (1H, m), 7.00 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.27 (1H, br s), 4.42 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.33 (1H, dd, J = 12.8, 6.7 Hz), 4.07 (3H, s), 3.59- 3.53 (1H, m), 1.73- 1.60 (2H, m), 1.05 (3H, t, J = 7.3 Hz).

Espectro EM (ES/APCI ⁺): 412 (M+H), 414 (M+2+H).

(Ejemplo 26) 5- cloro- 2- metoxi- N-[(3S)-5- oxo- 3- (propan- 2- il)- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]bencenosulfonamida



(26a) (2S)- 2- [(2,4- dimetoxibencil)amino]- 3- metilbutan- 1- ol

5 El compuesto del título (2.53 g, rendimiento: 99%) se obtuvo mediante la producción según el método descrito en los Ejemplos (8a) usando 2,4 - dimetoxibenzaldehído (1.68 g, 10.9 mmol) y (2S)- 2- amino- 3- metilbutan- 1- ol (1.04 g, 10.1 mmol).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 7.11 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.50- 6.42 (2H, m), 3.88- 3.81 (7H, m), 3.71 (2H, d, J = 4.3 Hz), 3.65 (1H, dd, J = 10.3, 4.3 Hz), 3.35 (1H, dd, J = 10.3, 6.7 Hz), 2.40- 2.35 (1H, m), 1.84- 1.73 (1H, m), 0.95 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.89 (3H, d, J = 6.7 Hz).

(26b) (3S)- 7- bromo- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 3- (propan- 2- il)- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona

15 El compuesto del título (1,43 g, rendimiento para 2 etapas: 77%) se obtuvo mediante la producción según el método descrito en los Ejemplos (1a) y (1b) usando ácido 5- bromo- 2- cloropiridina-3-carboxílico (1,00 g, 4.23 mmol) y (2S)-2- [(2,4 - dimetoxibencil)amino]-3-metilbutan -1-ol (1.07 g, 4.22 mmol) obtenido en el Ejemplo (26a).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.84 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.37 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.38- 7.35 (1H, m), 6.50- 6.43 (2H, m), 5.33 (1H, d, J = 14.0 Hz), 4.66 (1H, dd, J = 12.8, 5.5 Hz), 4.17- 4.11 (1H, m), 4.00 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.83 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.40 (1H, dd, J = 10.9, 5.5 Hz), 1.85- 1.78 (1H, m), 1.05 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.02 (3H, d, J = 6.7 Hz).

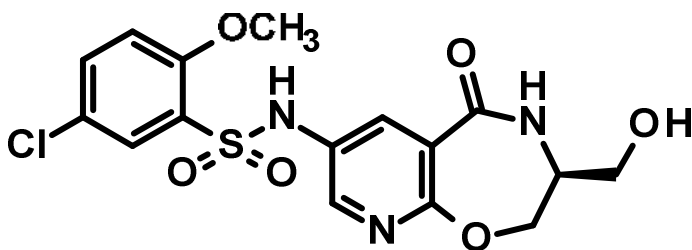
(26c) 5- cloro- 2- metoxi- N-[(3S)-5- oxo- 3- (propan- 2- il)- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]bencenosulfonamida

El compuesto del título (186 mg, rendimiento de 2 pasos: El compuesto del título (133 mg, rendimiento para 2 pasos: 53%) se obtuvo mediante producción según el método descrito en los Ejemplos (5d) y (9) utilizando (3S)- 7- bromo- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 3- (propan- 2- il)- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona (355 mg, 0.82 mmol) obtenido en el Ejemplo (26b) y 5- cloro-2- metoxibencenosulfonilo (199 mg, 0.90 mmol) obtenido en el Ejemplo (5a).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.29 (2H, dd, J = 16.4, 3.0 Hz), 7.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.10 (1H, s), 7.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.36- 6.33 (1H, m), 4.47- 4.39 (2H, m), 4.07 (3H, s), 3.35- 3.29 (1H, m), 1.95- 1.88 (1H, m), 1.08- 1.00 (6H, m).

Espectro EM (ES/APCI ⁺): 426 (M+H), 428 (M+2+H).

(Ejemplo 27) 5- Cloro- N- [(3S)- 3- (hidroximetil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2- metoxibencenosulfonamida



(27a) (2R)- 3- (benciloxi)- 2- [(2,4- dimetoxibencil)amino]propan- 1- ol

El compuesto del título (4.18 g, rendimiento: cuantitativo) se obtuvo mediante la producción según el método descrito en el Ejemplo (8a) usando 2,4 -
5 dimetoxibenzaldehído (2.00 g, 12.0 mmol) y (2R)- 2- amino- 3- metilbutan- 1- ol (2.18 g, 12.0 mmol).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 7.36- 2.26 (5H, m), 7.12 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.45- 6.42 (2H, m), 4.46 (2H, s), 3.81- 3.68 (9H, m), 3.52 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.44 (1H, dd, J = 11.0, 4.3 Hz), 2.95- 2.90 (1H, m).

10 (27b) N-[(2R) -1- (benciloxi) -3- hidroxipropan- 2- il]-2-cloro- N- (2,4- dimetoxibencilo)- 5- nitropiridina- 3- carboxamida

A una suspensión de ácido 2-cloro-5-nitropiridina- 3-carboxílico (1,21 g, 5.97 mmol) en cloruro de metileno (30 mL), se añadió cloruro de oxalilo (0.64 ml, 7.5 mmol) y N,N-dimetilformamida (0.024 ml, 0.31 mmol) a temperatura ambiente, y la
15 mezcla se agitó a la misma temperatura que antes durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para preparar un producto crudo de cloruro del ácido 2- cloro-5-nitropiridina- 3- cloruro carboxílico. A una solución de (2R)- 3- (benciloxi)- 2- [(2,4- dimetoxibencil)amino]propan- 1- ol (1.98 g, 5.97 mmol) obtenido en el Ejemplo (27a) y N,N-diisopropiletilamina (2.05 ml,

12.1 mmol) en tetrahidrofurano (15 mL), se añadió una solución del producto crudo de cloruro del ácido 2- cloro-5-nitropiridina-3-carboxílico en tetrahidrofurano (15 mL) durante 10 minutos bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura que antes durante 10 minutos. A la mezcla de reacción, se
5 añadió agua (0.05 mL) y, luego la mezcla se concentró bajo presión reducida. La mezcla concentrada se diluyó por adición de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión
10 reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n- hexano/acetato de etilo = 3/2 - 2/3) para obtener el compuesto del título (2.74 g, rendimiento: 89%).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 9.21- 9.18 (1H, m), 8.59- 8.25 (1H, m), 7.58- 6.98 (6H, m), 6.54- 6.30 (2H, m), 4.97- 2.83 (14H, m).

15 (27c) (3S)- 3- [(benciloxi)metil]- 4- (2,4- dimetoxobencil)-7- nitro- 3,4-dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona

Una solución de bis(trimetilsilil)amida en tetrahidrofurano (1.9 mol/L aproximadamente, 4.2 mL, 8.0 mmol) se diluyó con tetrahidrofurano (130 mL). Una solución de N- [(2R)- 1- (benciloxi)- 3- hidroxipropan- 2- il]- 2- cloro- N- (2,4-
20 dimetoxibencil)-5- nitropiridina-3- carboxamida (2.73 g, 5.29 mmol) obtenido en el Ejemplo (27b) en tetrahidrofurano (130 mL) se añadió a la misma durante 40 minutos bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura que antes durante 10 minutos y se agitó adicionalmente a temperatura ambiente

durante 40 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 mL) y luego la mezcla se concentró en aproximadamente 1/5 de la cantidad bajo presión reducida. La mezcla concentrada se diluyó por adición de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (n- hexano/acetato de etilo = 1/1) para obtener el compuesto del título (1.93 g, rendimiento: 76%).

Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9.53 (1H, d, J = 3.1 Hz), 9.12 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.35- 7.19 (6H, m), 6.49- 6.46 (2H, m), 5.06 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.88 (1H, dd, J = 12.9, 5.1 Hz), 4.52 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.46 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.40 (1H, d, J = 11.7 Hz), 4.26 (1H, d, J = 12.9 Hz), 4.16- 4.10 (1H, m), 3.83 (6H, s) 3.56 (1H, dd, J = 9.4, 7.4 Hz), 3.48 (1H, dd, J = 9.4, 6.1 Hz).

(27d) (3S)- 7- amino- 3- [(benciloxi)metil]- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona

Una mezcla de (3S)- 3- [(benciloxi)metil]- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 7- nitro- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona (1.93 g, 4.03 mmol) obtenida en el Ejemplo (27c) y paladio de carbono al 10% (contenido de agua: 54.6%, 0.48 g) en tetrahidrofurano (26 mL) y etanol (13 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas a presión normal bajo atmósfera de hidrógeno. El hidrógeno en el recipiente de reacción se reemplazó con nitrógeno y luego la mezcla de

reacción se filtró a través de Celite 545 (R). El solvente en la filtración se destiló bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/metanol = 1/0 - 20/1) para obtener el compuesto del título (1.57 g, rendimiento: 87%).

5 Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.09 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.87 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.35- 7.26 (6H, m), 6.46- 6.44 (2H, m), 5.09 (1H, d, J = 14.9 Hz), 4.67 (1H, dd, J = 12.7, 5.3 Hz), 4.53- 4.42 (3H, m), 4.08- 3.97 (2H, m), 3.80 (6H, s), 3.63 (1H, dd, J = 9.6, 7.2 Hz), 3.56- 3.47 (3H, m).

(27e) N- [(3S)- 3- [(benciloxi)metil]- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 5- oxo- 2,3,4,5-
10 tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]- 5- cloro- 2- metoxibencenosulfonamida

A una mezcla de (3S)- 7- amino-3- [(benciloxi)metil]-4- (2,4- dimetoxibencil)- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona (226 mg, 0.50 mmol) obtenido en el Ejemplo (27d) y piridina (0.81 mL, 37,3 mmol), se añadió cloruro de 5- cloro- 2- metoxibencenosulfonilo (134 mg, 0.55 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante
15 30 hora en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró bajo presión reducida, y la mezcla concentrada se diluyó por adición de agua, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por
20 destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (323 mg, rendimiento: 98%).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.36 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.34- 7.21 (6H, m), 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.90 (1H, br s), 6.45- 6.43 (2H, m), 5.04 (1H, d, J = 14.5 Hz), 4.73 (1H, dd, J = 12.9, 5.1 Hz), 4.49- 4.39 (3H, m), 4.08- 4.05 (4H, m), 4.01- 3.97 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.55 (1H, dd, J = 9.6, 7.6 Hz), 3.43 (1H, dd, J = 9.6, 6.5 Hz).

(27f) 5- Cloro- N- [(3S)- 3-(hidroximetil)-5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin- 7- il]-2- metoxibencenosulfonamida

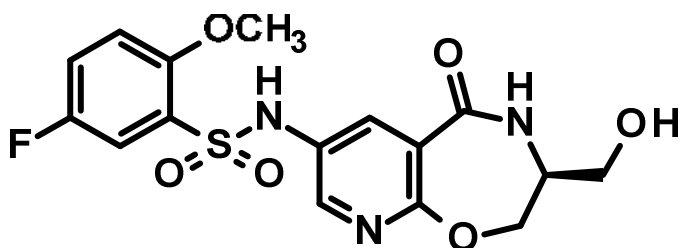
A una solución de N- [(3S)- 3- [(benciloxi)metil]- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]- 5- cloro- 2- metoxibencenosulfonamida (324 mg, 0.50 mmol) obtenido en el Ejemplo (27e) y anisol (0.17 mL, 1.6 mmol) en cloroformo (2,5 mL), se añadió ácido trifluoroacético (0,76 mL, 9,9 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0.13 mL, 1.5 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de bicarbonato de sodio (0.83 g, 9.9 mmol) y agua (5 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió más bicarbonato de sodio (0.13 g, 1.5 mmol), y luego, la mezcla se concentró bajo presión reducida. La mezcla concentrada se diluyó por adición de tetrahidrofurano (5 ml). Se añadió ácido sulfúrico 2 N (0.50 ml, 1.0 mmol) a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 N (0.50 ml, 1.0 mmol), y la mezcla se concentró bajo presión reducida. A la mezcla concentrada, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de

sodio, y la mezcla se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se hizo ácida mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido por extracción con un solvente mixto de cloroformo/isopropanol = 3/1 dos veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Al residuo, se añadió acetato de etilo, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con acetato de etilo, y luego se secó para obtener el compuesto del título (162 mg, rendimiento: 79%).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.29 (1H, br s), 8.35 (1H, br d, J = 4.3 Hz), 8.24 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.07 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.68- 7.64 (2H, m), 7.25 (1H, d, J = 9.0 Hz), 5.04 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.40- 4.32 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.48- 3.36 (3H, m).

Espectro MS (ES/APCI $^-$): 412 (M- H), 414 (M+2- H).

(Ejemplo 28) 5- fluoro- N- [(3S)-3- (hidroximetil)-5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2- metoxibencenosulfonamida



(28a) N-[(3S)-3-[(benciloxi)metil]-4- (2,4- dimetoxibencil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-7- il]-5- fluoro- 2- metoxibencenosulfonamida

A una mezcla de (3S)- 7- amino-3- [(benciloxi)metil]-4- (2,4- dimetoxibencil)- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona (310 mg, 0.69 mmol) obtenido en el Ejemplo (27d) y piridina (1.1 mL, 13,7 mmol), se añadió cloruro de 5- fluoro- 2- metoxibencenosulfonilo (171 mg, 0.76 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante 30 hora en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró bajo presión reducida, y la mezcla concentrada se diluyó por adición de agua, seguido por extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo) para obtener el compuesto del título (425 mg, rendimiento: 97%).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.37 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 7.4, 3.1 Hz), 7.34- 7.19 (7H, m), 7.02 (1H, dd, J = 9.0, 3.9 Hz), 6.97 (1H, br s), 6.45- 6.42 (2H, m), 5.03 (1H, d, J = 14.5 Hz), 4.72 (1H, dd, J = 12.7, 5.3 Hz), 4.48- 4.39 (3H, m), 4.07- 3.96 (5H, m), 3.79 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.54 (1H, dd, J = 9.6, 7.4 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 9.6, 6.5 Hz).

(28b) 5- fluoro- N- [(3S)-3- (hidroximetil)-5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2- metoxibencenosulfonamida

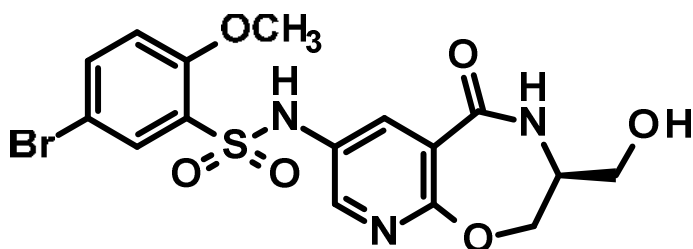
A una solución de N- [(3S)- 3- [(benciloxi)metil]- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]- 5- fluoro- 2- metoxibencenosulfonamida (213 mg, 0.33 mmol) obtenido en el Ejemplo (28a) y anisol (0.11 mL, 1.0 mmol) en cloroformo (1.7 mL), se añadió ácido trifluoroacético

(0.51 mL, 6.6 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0.09 mL, 1.0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se vertió en una mezcla de bicarbonato de sodio (0.65 g, 7.7 mmol) y agua (3,4 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y la mezcla concentrada se diluyó mediante la adición de tetrahidrofurano (3.4 mL). Se añadió ácido sulfúrico 2 N (0.34 mL, 0.68 mmol) a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 N (0.34 mL, 0.68 mmol), y la mezcla se concentró bajo presión reducida. A la mezcla concentrada, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y la mezcla se lavó con acetato de etilo. La capa acuosa se hizo ácida mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N, seguido por extracción con un solvente mixto de cloroformo/isopropanol = 3/1 dos veces. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Al residuo, se añadió acetato de etilo, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con acetato de etilo, y luego se secó para obtener el compuesto del título (113 mg, rendimiento: 85%).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.27 (1H, br s), 8.34 (1H, br d, J = 3.9 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.51- 7.47 (2H, m), 7.26- 7.22 (1H, m), 5.04 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.38- 4.32 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.50- 3.38 (3H, m).

Espectro EM (ES/APCI $^+$): 398 (M+H).

(Ejemplo 29) 5- bromo- N- [(3S)-3- (hidroximetil)-5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2- metoxibencenosulfonamida



5 (29a) N-[(3S)-3-[(benciloxi)metil]-4- (2,4- dimetoxibencil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-7- il]-5- bromo- 2- metoxibencenosulfonamida

A una mezcla de (3S)-7- amino-3- [(benciloxi)metil]-4- (2,4- dimetoxibencil)- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona (200 mg, 0.45 mmol) obtenido en el Ejemplo (27d) y piridina (0.72 mL, 8.9 mmol), se añadió cloruro de 5- bromo- 2- metoxibencenosulfonilo (140 mg, 0.49 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 0/100) para obtener el compuesto del título (318 mg, rendimiento: cuantitativo) .

15 Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.37 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.87 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 8.6, 2.3 Hz), 7.33- 7.21 (5H, m), 6.95 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.44 (2H, d, J = 6.7 Hz), 5.04 (1H, d, J = 14.5 Hz), 4.73 (1H, dd, J = 12.9, 5.1 Hz), 4.49- 4.39 (3H, m), 4.08- 4.05 (4H, m), 3.99 (1H, dd, J =

12.3, 6.6 Hz), 3.79 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.55 (1H, t, J = 8.6 Hz), 3.44 (1H, dd, J = 9.4, 6.6 Hz).

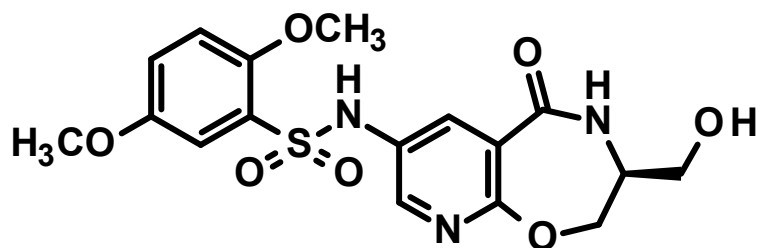
(29b) 5- bromo- N- [(3S)-3- (hidroximetil)-5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2- metoxibencenosulfonamida

5 A una solución de N- [(3S)- 3- [(benciloxi)metil]- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]- 5- bromo- 2- metoxibencenosulfonamida (318 mg, 0.46 mmol) obtenido en el Ejemplo (29a) y anisol (0.15 mL, 1.4 mmol) en cloroformo (2.5 mL), se añadió ácido trifluoroacético (0.7 mL, 9.1 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0.12 mL, 1.4 mmol), y la
10 mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó por adición de agua (5 mL) y tetrahidrofurano (2.5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadió cuidadosamente bicarbonato de sodio (0.92 g, 10.9 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla, se añadió una solución
15 de hidróxido de sodio acuoso 2 N (0.5 mL, 1.0 mmol), y la mezcla se lavó con acetato de etilo. A la capa acuosa, se añadió ácido clorhídrico 2 N (0.75 mL, 1.5 mmol), seguido de extracción con un solvente mixto de cloroformo/isopropanol = 3/1. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Al residuo,
20 se añadió acetato de etilo, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con acetato de etilo, y luego se secó para obtener el compuesto del título (147 mg, rendimiento: 71%).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.29 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 3.9 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.80- 7.76 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.19 (1H, d, J = 9.4 Hz), 5.05 (1H, t, J = 5.3 Hz), 4.37- 4.35 (2H, m), 3.86 (3H, s), 3.50- 3.38 (3H, m).

5 Espectro EM (ES/APCI $^+$): 458 (M+H), 460 (M+2+H).

(Ejemplo 30) N- [(3S)- 3- (hidroximetil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2,5- dimetoxibencenosulfonamida



10 (30a) N-[(3S)-3-[(benciloxi)metil]-4- (2,4- dimetoxibencil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-7- il]- 2,5- dimetoxibencenosulfonamida

A una mezcla de (3S)-7- amino-3- [(benciloxi)metil]-4- (2,4- dimetoxibencil)- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona (180 mg, 0.40 mmol) obtenido en el Ejemplo (27d) y piridina (0.65 mL, 8.0 mmol), se añadió cloruro de 2,5-
 15 dimetoxibencenosulfonilo (104 mg, 0.44 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 0/100) para obtener el compuesto del título (266 mg, rendimiento: cuantitativo) .

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.42 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.33- 7.21 (8H, m), 7.03 (1H, dd, J = 9.0, 3.1 Hz), 6.98 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.45- 6.41 (2H, m), 5.03 (1H, d, J = 14.5 Hz), 4.71 (1H, dd, J = 12.7, 5.3 Hz), 4.47- 4.38 (3H, m), 4.06- 3.95 (5H, m), 3.79 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.73 (3H, s), 3.55 (1H, dd, J = 9.6, 7.6 Hz), 3.42 (1H, dd, J = 9.6, 6.5 Hz).

(30b) N- [(3S)- 3- (hidroximetil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2,5- dimetoxibencenosulfonamida

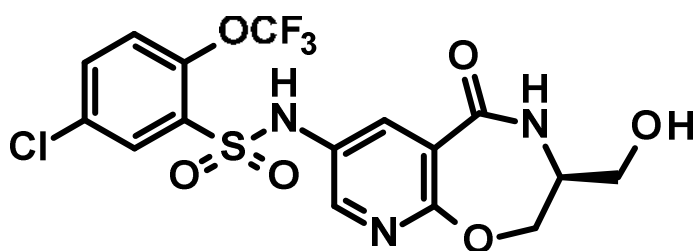
A una solución de N- [(3S)- 3- [(benciloxi)metil]- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2,5- dimetoxibencenosulfonamida (266 mg, 0.41 mmol) obtenido en el Ejemplo (30a) y anisol (0.13 mL, 1.2 mmol) en cloroformo (2.5 mL), se añadió ácido trifluoroacético (0.63 mL, 8.2 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0.11 mL, 1.2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó por adición de agua (5 mL) y tetrahidrofurano (2.5 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadió cuidadosamente bicarbonato de sodio (0.83 g, 9.8 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. A la mezcla de reacción, se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 N (0.5 mL, 1.0 mmol), y la mezcla se lavó con acetato de etilo. A la capa acuosa, se añadió ácido clorhídrico 2 N (0.75 mL, 1.5 mmol), seguido de extracción con un solvente mixto de cloroformo/isopropanol = 3/1. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Al residuo, se añadió acetato de etilo, y el sólido precipitado se

recolectó mediante filtración, se lavó con acetato de etilo, y luego se secó para obtener el compuesto del título (74 mg, rendimiento: 44%).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.17 (1H, br s), 8.35 (1H, d, J = 3.9 Hz), 8.25 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.7 Hz),
5 7.19- 7.13 (2H, m), 4.36- 4.32 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.49- 3.35 (3H, m).

Espectro EM (ES/APCI $^+$): 410 (M+H).

(Ejemplo 31) 5- Cloro- N- [(3S)- 3- (hidroximetil)- 5- oxo- 2,3,4,5-
10 tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2- (trifluorometoxi)bencenosulfonamida



(31a) N-[(3S)-3-[(benciloxi)metil]-4- (2,4- dimetoxibencil)- 5- oxo- 2,3,4,5-
tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-7- il]- 5- cloro- 2-
(trifluorometoxi)bencenosulfonamida

15 A una mezcla de (3S)-7- amino-3- [(benciloxi)metil]-4- (2,4- dimetoxibencil)-
3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona (220 mg, 0.49 mmol) obtenido en
el Ejemplo (27d) y piridina (0.79 mL, 9.8 mmol), se añadió cloruro de 5- cloro- 2-
(trifluorometoxi)bencenosulfonilo (Aproximadamente 83% de contenido, 159 mg,
0.54 mmol)obtenido en el Ejemplo (13a) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1

hora en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y luego se diluyó por adición de agua, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n- hexano/acetato de etilo = 100/0 - 65/35) para obtener el compuesto del título (239 mg, rendimiento: 69%).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.45 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.88 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.56 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 7.39- 7.21 (7H, m), 6.99 (1H, br s), 6.46- 6.42 (2H, m), 5.05 (1H, d, J = 14.5 Hz), 4.75 (1H, dd, J = 12.9, 5.1 Hz), 4.50- 4.39 (3H, m), 4.10- 4.00 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.55 (1H, dd, J = 9.6, 7.6 Hz), 3.44 (1H, dd, J = 9.6, 6.5 Hz).

(31b) 5- cloro- N- [(3S)- 3- (hidroximetil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2- (trifluorometoxi)bencenosulfonamida

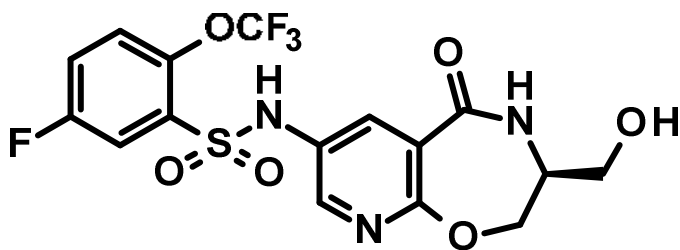
A una solución de N- [(3S)- 3- [(benciloxi)metil]- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]- 5- cloro- 2- (trifluorometoxi)bencenosulfonamida (234 mg, 0.33 mmol) obtenido en el Ejemplo (31a) y anisol (0.11 mL, 1.0 mmol) en cloroformo (1.6 mL), se añadió ácido trifluoroacético (0.51 mL, 6.6 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0.09 mL, 1.0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó por adición de agua (3.2 mL) y tetrahidrofurano (1.6 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadió cuidadosamente bicarbonato de sodio (0.67 g, 7.9 mmol), y la mezcla se

agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. A la mezcla concentrada, se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso 2 N (0.33 ml, 0.66 mmol), y la mezcla se lavó con acetato de etilo. A la capa acuosa, se añadió ácido clorhídrico 1 N (0.66 mL, 0.66 mmol), seguido por la extracción con un solvente mixto de cloroformo/isopropanol = 4/1. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Al residuo, se añadió acetato de etilo, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con acetato de etilo, y luego se secó para obtener el compuesto del título (101 mg, rendimiento: 65%).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.77 (1H, br s), 8.41 (1H, br d, J = 4.3 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.8, 2.7 Hz), 7.64- 7.60 (1H, m), 5.07 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.43- 4.34 (2H, m), 3.52- 3.37 (3H, m).

Espectro MS(ESI^+): 468 ($\text{M}+\text{H}$), 470 ($\text{M}+2+\text{H}$).

(Ejemplo 32) 5- fluoro- N- [(3S)- 3- (hidroximetil)- 5- oxo- 2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2- (trifluorometoxi)bencenosulfonamida



(32a) cloruro de 5- fluoro- 2- (trifluorometoxi)bencenosulfonilo

El compuesto del título (aproximadamente 50% de contenido, 2.49 g, rendimiento: 81%) se obtuvo como una mezcla que contiene isómeros de posición mediante producción según el método descrito en el Ejemplo (13a) usando éter 4-
5 fluorofenil trifluorometilico (2.00 g, 11.1 mmol) .

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 7.87- 7.82 (1H, m), 7.65- 7.60 (0 5H, m), 7.57- 7.47 (1H, m), 7.42 (0 5H, t, J = 9.0 Hz).

(32b) N-[(3S)-3-[(benciloxi)metil]-4- (2,4- dimetoxibencil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-7- il]- 5- fluoro- 2-
10 (trifluorometoxi)bencenosulfonamida

A una mezcla de (3S)-7- amino-3- [(benciloxi)metil]-4- (2,4- dimetoxibencil)- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona (410 mg, 0.91 mmol) obtenido en el Ejemplo (27d) y piridina (1.48 mL, 18.2 mmol), se añadió cloruro de 5- fluoro- 2- (trifluorometoxi)bencenosulfonilo (aproximadamente 50% de contenido, 280 mg,
15 1.00 mmol) obtenido en el Ejemplo (32a) y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y luego se diluyó por adición de agua, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación
20 bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n- hexano/acetato de etilo = 100/0 - 65/35) para obtener el compuesto del título (265 mg, rendimiento: 42%).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.44 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.4, 3.1 Hz), 7.45- 7.40 (1H, m), 7.34- 7.22 (7H, m), 7.01 (1H, br s), 6.46- 6.42 (2H, m), 5.04 (1H, d, J = 14.5 Hz), 4.74 (1H, dd, J = 12.9, 5.1 Hz), 4.49- 4.39 (3H, m), 4.10- 3.99 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.55 (1H, dd, J = 9.6, 7.6 Hz), 3.43 (1H, dd, J = 9.6, 6.3 Hz).

(32c) 5- fluoro- N- [(3S)- 3- (hidroximetil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2- (trifluorometoxi)bencenosulfonamida

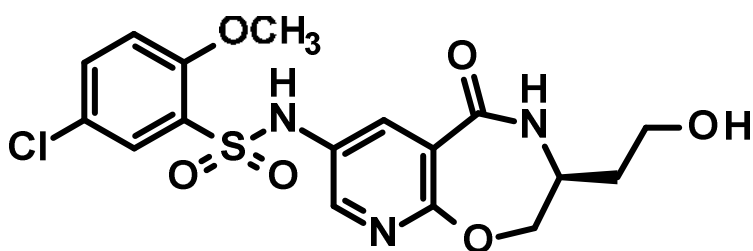
A una solución de N- [(3S)- 3- [(benciloxi)metil]- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]- 5- fluoro- 2- (trifluorometoxi)bencenosulfonamida (258 mg, 0.37 mmol) obtenido en el Ejemplo (32b) y anisol (0.12 mL, 1.1 mmol) en cloroformo (1.8 mL), se añadió ácido trifluoroacético (0.57 mL, 7.5 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0.10 mL, 1.1 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó por adición de agua (3.6 mL) y tetrahidrofurano (1.8 mL) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción, se añadió cuidadosamente bicarbonato de sodio (0.75 g, 9.0 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. A la mezcla concentrada, se añadió una solución acuosa 2 N de hidróxido sódico (0.37 ml, 0.74 mmol), seguido por extracción con acetato de etilo. A la capa acuosa, se añadió ácido clorhídrico 1 N (0.75 mL, 0.75 mmol), seguido por la extracción con un solvente mixto de cloroformo/isopropanol = 4/1. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo

presión reducida. Al residuo, se añadió acetato de etilo, y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con acetato de etilo, y luego se secó para obtener el compuesto del título (135 mg, rendimiento: 80%).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.77 (1H, br s), 8.40 (1H, br d, J = 4.3 Hz), 8.21 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.76- 7.72 (1H, m), 7.69- 7.63 (2H, m), 5.07 (1H, t, J = 5.3 Hz), 4.44- 4.34 (2H, m), 3.54- 3.37 (3H, m).

Espectro MS(ESI^+): 452 (M+H).

(Ejemplo 33) 5- cloro- N- [(3S)-3- (2-hidroxiethyl)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7- il]- 2- metoxibencenosulfonamida



(33a) (6S) -N-(2,4- dimetoxibenzil)- 2,2,11,11- tetrametil 3,3,10,10- tetrafenil- 4,9- dioxo- 3,10- disiladodecan- 6- amina

A una solución de [(2S) -1,4 dihidroxiбутан- 2- il]carbamato de terc-butilo (2.00 g, 9.74 mmol) en cloruro de metileno (50 ml), se añadió imidazol (1.99 g, 11.5 mmol) y terc-butil(cloro)difenilsilano (5.89 g, 21.4 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla reacción se diluyó por adición de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato

de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n- hexano/acetato de etilo = 100/0 - 90/10) para obtener [(6S)- 2,2,11,11- tetrametil- 3,3,10,10- tetrafenil- 4,9- dioxo- 3,10- disiladodecan- 6-
5 il]carbamato de terc-butilo. Para [(6S)- 2,2,11,11-tetrametil 3,3,10,10- tetrafenil- 4,9- dioxo- 3,10- disiladodecan- 6-il]carbamato de terc-butilo así obtenido, se añadió ácido trifluoro acético (50 mL, 653 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y el residuo se neutralizó mediante la adición de bicarbonato de
10 sodio saturado, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida para obtener un producto crudo de (6S) -2,2,11,11- tetrametil- 3,3,10,10- tetrafenil- 4,9- dioxo- 3,10 - disiladodecan- 6- amina. A una
15 solución del producto crudo de (6S)- 2,2,11,11-tetrametil- 3,3,10,10- tetrafenil- 4,9- dioxo- 3,10- disiladodecan- 6- amina así obtenida en metanol (9.35 ml), se añadió 2,4- dimetoxibenzaldehído (2.11 g, 12.7 mmol) y trietilamina (9.56 ml, 69.2 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Posteriormente, a la mezcla de reacción, se añadió sulfato de sodio anhidro (0.901
20 g, 6.34 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Posteriormente, a la mezcla de reacción, se añadió borohidruro de sodio (0.24 g, 6.34 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura que antes durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó

por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n- hexano/acetato de etilo = 100/0 - 40/60) para obtener el compuesto del título (8.08 g, rendimiento para 3 pasos: 69%).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 7.70- 7.59 (8H, m), 7.45- 7.30 (12H, m), 7.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.51- 6.35 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.74- 3.51 (6H, m), 2.90- 2.75 (1H, m), 1.77- 1.56 (2H, m).

(33b) (3S)- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 3- (2- hidroxietil)- 7- nitro- 3,4-dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona

A una suspensión de ácido 2-cloro-5-nitropiridina- 3-carboxílico (2,24 g, 11.04 mmol) en cloruro de metileno (110 mL), se añadió cloruro de oxalilo (1.42 mL, 16.6 mmol) y N,N-dimetilformamida (1.42 mL, 5.52 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura que antes durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para preparar un producto crudo de cloruro del ácido 2- cloro-5-nitropiridina- 3- cloruro carboxílico. Posteriormente, a una solución de (6S)-N-(2,4- dimetoxibencil)- 2,2,11,11-tetrametil- 3,3,10,10- tetrafenil- 4,9- dioxo- 3,10- disiladodecan- 6- amina (8.08 g, 11.04 mmol) obtenido en el Ejemplo (33a) y N,N-diisopropiletilamina (3.85 ml, 22.1 mmol) en tetrahidrofurano (110 mL), una solución del producto crudo de cloruro del ácido 2- cloro-5- nitropiridina- 3- carboxílico en tetrahidrofurano (20 mL) se

añadió bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla reacción se diluyó por adición de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después

5 de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n- hexano/acetato de etilo = 100/0 - 80/20) para obtener 2- cloro-N- (2,4- dimetoxibencil)-5- nitro-N- [(6S)- 2,2,11,11- tetrametil- 3,3,10,10- tetrafenil- 4,9- dioxo- 3,10- disiladodecan- 6-il]piridina- 3- carboxamida (7.193 g, rendimiento: 71%) A una solución de 2-

10 cloro-N- (2,4-dimetoxibencilo) -5- nitro- N- [(6S) - 2,2,11,11- tetrametil- 3,3,10,10- tetrafenil- 4 , 9- dioxo- 3,10- disiladodecan- 6-il] piridina-3- carboxamida (1.09 g, 1.19 mmol) así obtenido en tetrahidrofurano (15 ml), una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano (1 mol/L, 3.57 mL, 3.57 mmol) se añadió bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24

15 horas. La mezcla de reacción se diluyó por adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de

20 cromatografía automática (n- hexano/acetato de etilo = 100/0 - 0/100) para obtener el compuesto del título (233 mg, rendimiento: 49%).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ : 9.58 (1H, d, J = 2.5 Hz), 9.19 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.52- 6.47 (2H, m), 5.12 (1H, d, J = 14.3 Hz), 4.76

(1H, dd, J = 12.9, 5.5 Hz), 4.48 (1H, d, J = 14.3 Hz), 4.31- 4.22 (2H, m), 3.84 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.79- 3.67 (2H, m), 1.89- 1.79 (1H, m), 1.75- 1.65 (1H, m).

(33c) (3S)- 7- amino- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 3- (2- hidroxietil)- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona

5 El compuesto del título (60,0 mg, rendimiento: cuantitativo) se obtuvo mediante producción según el método descrito en el ejemplo (3c) usando (3S)- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 3- (2- hidroxietil)- 7- nitro- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)-ona (64.0 mg, 0.16 mmol) obtenido en el Ejemplo (33b).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.09 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.86 (1H, d, J =
10 2.7 Hz), 7.33- 7.31 (1H, m), 6.48- 6.46 (2H, m), 5.10 (1H, d, J = 14.5 Hz), 4.54 (1H, dd, J = 12.9, 5.5 Hz), 4.45 (1H, d, J = 14.5 Hz), 4.08 (1H, d, J = 12.9 Hz), 4.05- 3.97 (1H, m), 3.82 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.76- 3.49 (5H, m), 1.90- 1.70 (2H, m).

(33d) 5- cloro- N- [(3S)- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 3- (2- hidroxietil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2- metoxibencenosulfonamida

15 El compuesto del título (67 mg, rendimiento: 72%) se obtuvo mediante producción según el Ejemplo (1d), utilizando (3S)- 7- amino- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 3- (2- hidroxietil)- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona (60.0 mg, 0.16 mmol) obtenido en el Ejemplo (33c) y cloruro de 5- cloro- 2- metoxibencenosulfonilo (42.6 mg, 0.18 mmol).

20 Espectro¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.40 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 3.7, 2.5 Hz), 7.49- 7.43 (1H, m), 7.34- 7.24 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J = 9.0, 3.9 Hz), 6.48- 6.43 (2H, m), 5.08 (1H, dd, J = 14.4, 3.6 Hz), 4.59

(1H, dt, J = 12.7, 4.7 Hz), 4.41 (1H, dd, J = 14.4, 3.6 Hz), 4.15- 4.03 (8H, m), 3.80 (3H, s), 3.75- 3.62 (2H, m), 1.85- 1.58 (2H, m).

(33e 5- cloro- N- [(3S)-3- (2-hidroxietil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7- il]- 2- metoxibencenosulfonamida

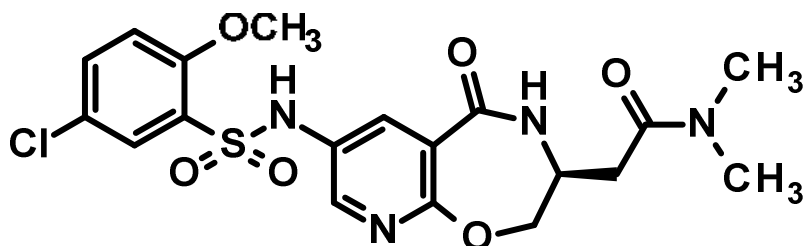
5 El compuesto del título (42 mg, rendimiento: 85%) se obtuvo mediante producción según el método descrito en el ejemplo (9) usando 5- cloro- N- [(3S)-4- (2,4- dimetoxibencil)- 3- (2- hidroxietil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2- metoxibencenosulfonamida (67 mg, 0.12 mmol) obtenido en el Ejemplo (33d).

10 Espectro ¹H NMR (DMSO- d₆, 400MHz) δ: 10.29 (1H, br s), 8.48 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 5.9, 2.4 Hz), 7.25 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.32- 4.29 (2H, m), 3.87 (3H, s), 3.63- 3.40 (3H, m), 1.60- 1.55 (2H, m).

Espectro EM (ES/APCI ⁺): 428(M+H), 430(M+2+H).

15

(Ejemplo 34) 2-[(3S)- 7- {[5- cloro- 2- metoxifenil)sulfonyl]amino}- 5- oxo- 2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 3- il]- N,N- dimetilacetamida



(34a) 2- [(3S)- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 7- nitro- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin- 3- il]- N,N- dimetilacetamida

A una mezcla de (3S)-4- (2,4 dimetoxibencil)- 3- (2- hidroxietil)- 7- nitro- 3,4- dihidropirido [3,2-f] [1,4] oxazepin 5 (2H) -ona (120 mg, 0.30 mmol) obtenido en el

5 Ejemplo (33b) en acetonitrilo (3 mL) y una solución de buffer de fosfato (pH 6.86) (2 mL), se añadió 2- azaadamantana-N- oxilo (45.3 mg, 0.030 mmol) y clorato de sodio (32.3 mg, 0.036 mmol), posteriormente se añadió una solución acuosa de hipoclorito sódico (concentración de cloro disponible: > 5%, 2.35 ml, 0,9 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó durante 3 horas bajo enfriamiento

10 con hielo. La mezcla de reacción se diluyó por adición de una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo

15 presión reducida para obtener un producto crudo de ácido [(3S)- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 7- nitro-5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 3- il]acetico. A una solución del producto crudo de ácido [(3S)- 4- (2,4- dimetoxibencil)-7- nitro- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 3- il]acetico así obtenido en N,N-dimetilformamida (10 mL), se añadió clorhidrato de

20 dimetilamina (36.3 mg, 0.45 mmol), hidrocloreuro de 1- etil- 3- (3- dimetilaminopropil)carbodiimida (114 mg, 0.59 mmol), 1- hidroxibenzotriazol monohidrato (91.0 mg, 0.59 mmol), y trietilamina (0,206 ml, 1.49 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 17 horas. La mezcla reacción

se diluyó por adición de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 85/15) para obtener el compuesto del título (108 mg, rendimiento para 2 pasos: 82%).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 9.62 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.21 (1H, dd, J = 4.9, 2.7 Hz), 7.44- 7.36 (1H, m), 6.52- 6.45 (2H, m), 5.00- 4.90 (2H, m), 4.70- 4.56 (2H, m), 4.28 (1H, d, J = 12.5 Hz), 3.82 (3H, s), 3.80 (3H, s), 2.85 (3H, s), 2.82 (3H, s), 2.61 (1H, td, J = 16.2, 9.4 Hz), 2.39 (1H, dq, J = 16.2, 4.4 Hz).

(34b) 2- [(3S)-7- amino- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 3- il]- N,N- dimetilacetamida

El compuesto del título (90.0 mg, rendimiento: 89%) se obtuvo mediante producción según el método descrito en el ejemplo (3c) usando 2- [(3S)- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 7- nitro- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 3- il]- N,N- dimetilacetamida (108 mg, 0.24 mmol) obtenido en el Ejemplo (34a).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.14 (1H, t, J = 2.9 Hz), 7.90 (1H, t, J = 3.5 Hz), 7.40- 7.30 (1H, m), 6.50- 6.43 (2H, m), 4.93 (1H, t, J = 15.3 Hz), 4.70 (1H, dq, J = 12.6, 2.5 Hz), 4.55 (1H, dd, J = 14.5, 3.9 Hz), 4.52- 4.45 (1H, m), 4.08 (1H, dd, J = 12.6, 6.8 Hz), 3.91 (3H, s), 3.79 (3H, s), 2.92 (3H, s), 2.85 (3H, s), 2.76- 2.64 (1H, m), 2.37 (1H, td, J = 10.6, 5.5 Hz).

(34c) 2- [(3S)- 7- {[(5- cloro- 2- metoxifenil)sulfonil]amino}- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 3- il]- N,N- dimetilacetamida

El compuesto del título (40 mg, rendimiento: 30%) se obtuvo mediante producción según el Ejemplo (1d), utilizando 2- [(3S)- 7- amino- 4- (2,4-dimetoxibencil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 3- il]- N,N-dimetilacetamida (90.0 mg, 0.22 mmol) obtenido en el Ejemplo (34b) y cloruro de 5- cloro- 2-metoxibencenosulfonilo (57.6 mg, 0.24 mmol).

Espectro ^1H NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.43 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 8.9, 2.7 Hz), 7.32- 7.24 (1H, m), 7.01 (1H, dd, J = 8.9, 2.4 Hz), 6.49- 6.42 (2H, m), 4.91 (1H, d, J = 14.1 Hz), 4.75 (1H, dd, J = 12.7, 5.3 Hz), 4.56- 4.46 (2H, m), 4.06 (3H, s), 3.91- 3.83 (1H, m), 3.78 (3H, s), 3.78 (3H, s), 2.91 (3H, s), 2.79 (3H, s), 2.58 (1H, dd, J = 16.0, 9.4 Hz), 2.31 (1H, dd, J = 16.0, 4.7 Hz).

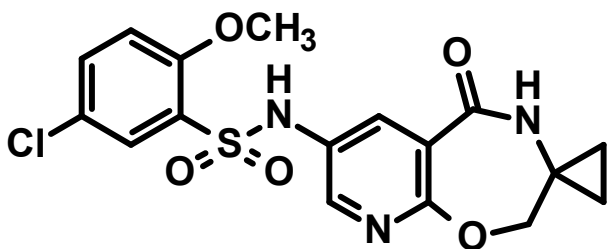
(34d) 2- [(3S)- 7- {[(5- cloro- 2- metoxifenil)sulfonil]amino}- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 3- il]- N,N- dimetilacetamida

El compuesto del título (12 mg, rendimiento: 40%) se obtuvo mediante producción según el método descrito en el ejemplo (9) usando 2- [(3S)- 7- {[(5- cloro- 2- metoxipenil)sulfonil]amino}- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 3- il]- N,N- dimetilacetamida (40.0 mg, 0.065 mmol) obtenido en el Ejemplo (34c).

Espectro ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 10.32 (1H, br s), 8.19 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.68- 7.65 (2H, m), 7.25 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.40- 4.28 (2H, m), 3.92- 3.83 (4H, m), 3.80- 3.74 (1H, m), 2.88 (3H, s), 2.82 (3H, s), 2.79- 2.64 (2H, m).

Espectro EM (ES/APCI $^+$): 469 (M+H), 471 (M+2+H).

(Ejemplo 35) 5- Cloro- 2- metoxi- N- (5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)bencenosulfonamida



5 (35a) {1- [(2,4- dimetoxibencil)amino]ciclopropil}metanol

El compuesto del título (1.90 g, rendimiento: 91%) se obtuvo mediante la producción según el método descrito en el Ejemplo (8a) usando (1- aminociclopropil)metanol (0.75 g, 0.24 mmol).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 7.14 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.46- 6.42 (2H, m), 3.83 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.74 (2H, s), 3.51 (2H, s), 3.48 (1H, s), 0.70- 0.68 (2H, m), 0.52- 0.49 (2H, m).

(35b) 2- cloro- N- (2,4- dimetoxibencil)- N- [1- (hidroximetil)ciclopropil]- 5- nitropiridina- 3- carboxamida

A una suspensión de ácido 2-cloro-5-nitropiridina- 3-carboxílico (1,587 g, 7.83 mmol) en cloruro de metileno (80 mL), se añadió cloruro de oxalilo (0.84 mL, 9.8 mmol) y N,N-dimetilformamida (0.30 mL, 3.92 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a la misma temperatura que antes durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida para preparar un producto crudo de cloruro del ácido 2- cloro-5-nitropiridina- 3- cloruro carboxílico. A una

solución de {1- [(2,4- dimetoxibencil)amino]ciclopropil}metanol (1.859 g, 7.83 mmol) obtenido en el Ejemplo (35a) y N,N-diisopropiletilamina (2.73 mL, 15.7 mmol) en tetrahidrofurano (60 mL), se añadió una solución del producto crudo de cloruro del ácido 2- cloro-5-nitropiridina-3-carboxílico en tetrahidrofurano (20 mL) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura que antes durante 30 minutos. La mezcla reacción se diluyó por adición de agua, seguido de la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n- hexano/acetato de etilo = 100/0 - 40/60) para obtener el compuesto del título (2,155 g, rendimiento: 65%).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 9.25 (0.14H, d, J = 2.7 Hz), 9.19 (0.86H, d, J = 2.7 Hz), 8.47 (0.14H, d, J = 2.7 Hz), 7.06 (1H, br d, J = 8.2 Hz), 6.43- 6.36 (2H, m), 4.04- 3.03 (11H, m), 1.28- 1.23 (4H, m).

(35c) 4'- (2,4- dimetoxibencil)- 7'- nitrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2-f][1,4]oxazepin]- 5'(4'H)- ona

A una solución de 2-cloro- N- (2,4 dimetoxibencil) -N- [1- (hidroximetil) ciclopropil]-5- nitropiridina- 3- carboxamida (400 mg, 0.95 mmol) obtenido en el Ejemplo (35b) en N,N-dimetilformamida (47 mL), se añadió carbonato de potasio (393 mg, 2.84 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 22 horas y posteriormente se agitó a 50°C durante 2 horas y a 70°C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió, y la materia insoluble se separó mediante

filtración. El residuo se lavó con acetato de etilo. El filtrado y los lavados se combinaron. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n- hexano/acetato de etilo = 100/0 - 50/50) para obtener el compuesto del título (238 mg, 5 rendimiento: 65%).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 9.23- 9.19 (1H, m), 9.11- 9.08 (1H, m), 7.22 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.49- 6.45 (2H, m), 4.27- 4.08 (3H, m), 3.92- 3.74 (7H, m), 1.32- 1.20 (2H, m), 0.97- 0.87 (2H, m).

(35d) 7'- amino- 4'- (2,4- dimetoxibencil)spiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 5'(4'H)- ona 10

Una mezcla de 4'- (2,4- dimetoxibencil)- 7'- nitrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 5'(4'H)- ona (238 mg, 0.62 mmol) obtenida en el Ejemplo (35c) y paladio de carbono al 10% (contenido de agua: 54.6%, 100 mg) en tetrahidrofurano (30 mL) y metanol (30 mL) se agitó a temperatura ambiente 15 durante 3 horas a presión normal bajo atmósfera de hidrógeno. El hidrógeno en el recipiente de reacción se reemplazó con nitrógeno y luego la mezcla de reacción se filtró a través de Celite 545 (R). El solvente en el filtrado se separó por destilación bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (227 mg, rendimiento: cuantitativo).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 7.84 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.48 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.48- 6.43 (2H, m), 4.70 (2H, br s), 3.82 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.69 (2H, s), 3.48 (2H, d, J = 3.1 Hz), 0.93 (2H, br s), 0.63 (2H, br s). 20

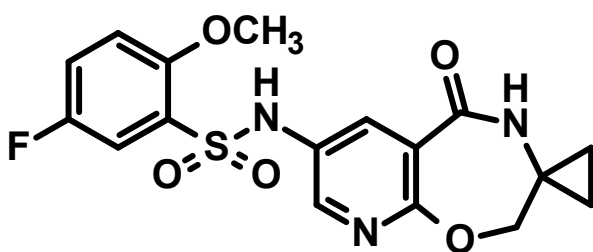
(35e) 5- Cloro- 2- metoxi- N- (5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)bencenosulfonamida

El compuesto del título (80 mg, rendimiento: 56%) se obtuvo mediante producción según el método descrito en los Ejemplos (1d) y (9), utilizando 7'- amino- 4'- (2,4- dimetoxibencil)spiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 5'(4'H)- ona (124 mg, 0.35 mmol) obtenido en el Ejemplo (35d) y cloruro de 5- cloro- 2- metoxibencenosulfonilo (92,5 mg, 0.38 mmol).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.29 (1H, br s), 8.84 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.68- 7.62 (2H, m), 7.25 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.26 (2H, s), 3.87 (3H, s), 0.74 (4H, br s).

Espectro EM (ES/APCI $^+$): 410 (M+H), 412 (M+2+H).

(Ejemplo 36) 5- fluoro- 2- metoxi- N- (5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)bencenosulfonamida



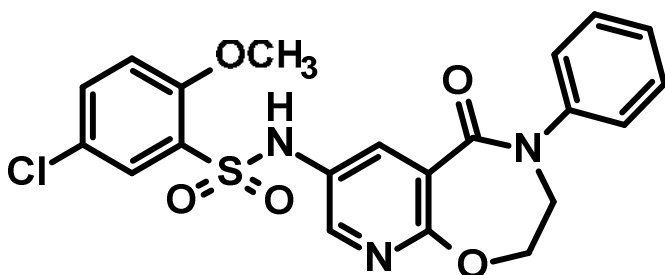
El compuesto del título (81 mg, rendimiento para 2 pasos: 71%) se obtuvo mediante producción según el método descrito en los Ejemplos (1d) y (9), utilizando 7'- amino- 4'- (2,4- dimetoxibencil)spiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2-

f[1,4]oxazepin]- 5'(4'H)- ona (103 mg, 0.29 mmol) obtenido en el Ejemplo (35d) y cloruro de 5- fluoro- 2- metoxibencenosulfonilo (71.6 mg, 0.32 mmol).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.27 (1H, br s), 8.83 (1H, s), 8.08 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.95 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.51- 7.46 (2H, m), 7.26- 7.22 (1H, m), 4.25 (2H, s), 3.86 (3H, s), 0.74 (4H, br s).

Espectro EM (ES/APCI $^+$): 394 (M+H).

(Ejemplo 37) 5- Cloro- 2- metoxi- N- (5- oxo- 4- fenil- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f[1,4]oxazepin- 7- il)bencenosulfonamida



(37a) 7- nitro- 4- fenil- 3,4- dihidropirido[3,2- f[1,4]oxazepin- 5(2H)- ona

El compuesto del título (324 mg, rendimiento para 2 etapas: 39%) se obtuvo mediante producción según el método descrito en los Ejemplos (1a) y (35c) utilizando ácido 2- cloro- 5- nitropiridina- 3- carboxílico (591 mg, 2.92 mmol) y 2-2- anilinoetanol (400 mg, 2.92 mmol).

Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9.32 (1H, d, J = 3.1 Hz), 9.28 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.50- 7.46 (2H, m), 7.39- 7.35 (1H, m), 7.33- 7.30 (2H, m), 4.87- 4.85 (2H, m), 4.15- 4.13 (2H, m).

(37b) 7- Amino- 4- fenil- 3,4- dihidropirido[3,2- f[1,4]oxazepin- 5(2H)- ona

El compuesto del título (243 mg, rendimiento: 84%) se obtuvo mediante producción según el método descrito en el ejemplo (3b) usando 7- nitro- 4- fenil- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona (324 mg, 1.14 mmol) obtenido en el Ejemplo (37a).

5 Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7.93 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.46 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.37- 7.31 (3H, m), 4.58 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.96 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.69 (2H, br s).

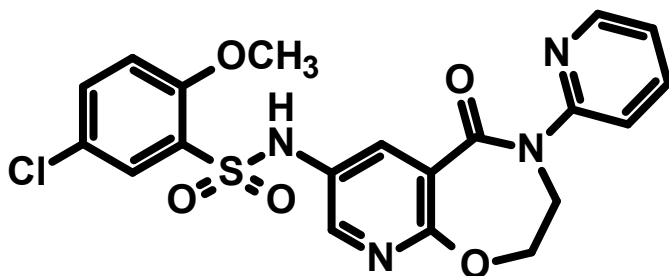
(37c) 5- Cloro- 2- metoxi- N- (5- oxo- 4- fenil- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il)bencenosulfonamida

10 El compuesto del título (77 mg, rendimiento: 71%) se obtuvo mediante producción según el Ejemplo (1d), utilizando 7- amino- 4-fenil-3,4-dihidropirido[3,2- f] [1,4]oxazepin-5(2H)-ona (60 mg, 0.24 mmol) obtenido en el Ejemplo (37b) y cloruro de 5- cloro- 2-metoxibencenosulfonilo (62 mg, 0.26 mmol).

Espectro ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 10.39 (1H, br s), 8.16 (1H, d, J = 2.4
15 Hz), 7.98 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.69- 7.67 (2H, m), 7.44 (2H, t, J = 7.3 Hz), 7.36 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.32- 7.25 (2H, m), 4.56 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.95 (2H, t, J = 4.6 Hz), 3.88 (3H, s).

Espectro EM (ES/APCI $^+$): 460 (M+H), 462 (M+2+H).

20 (Ejemplo 38) 5- cloro- 2- metoxi- N- [5- oxo- 4- (piridin- 2- il)- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]bencenosulfonamida



(38a) 7- nitro- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona

El compuesto del título (1,24 g, rendimiento: cuantitativo) se obtuvo mediante producción según el ejemplo (18c) usando 4- (2,4- dimetoxibencil)- 7-
5 nitro- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona (2.00 g, 5.57 mmol) obtenido en el Ejemplo (8c).

Espectro¹H RMN (CD₃OD, 400MHz) δ: 9.30 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.19 (1H, d, J = 2.7 Hz), 4.70- 4.69 (2H, m), 3.67- 3.65 (2H, m).

(38b) 7- nitro- 4- (piridin- 2- il)- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona

10 Una mezcla de 7- nitro- 3,4-dihidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin-5(2H)- ona (100 mg, 0.48 mmol) obtenido en el Ejemplo (38a), 2- bromopiridina (90.6 mg, 0.57 mmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (87.6 mg, 0.010 mmol), 4,5- bis(difenilfosfino)- 9,9- dimetilxanteno (11.1 mg, 0.019 mmol), y carbonato de cesio (0.312 g, 0.96 mmol) en dioxano (10 mL) se calentó a reflujo durante 18 horas en
15 un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió. El solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n- hexano/acetato de etilo/metanol = 100/0/0 - 0/100/0 - 0/85/15) para obtener el compuesto del título (41 mg, rendimiento: 30%).

Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 9.30 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.25 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.46- 8.44 (1H, m), 8.06 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.83- 7.79 (1H, m), 7.22- 7.19 (1H, m), 4.90 (2H, t, J = 4.3 Hz), 4.57 (2H, t, J = 4.3 Hz).

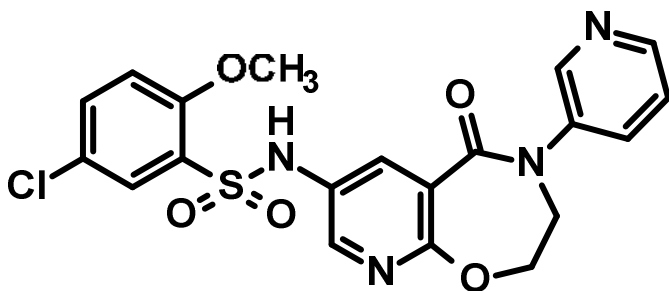
(38c) 5- cloro- 2- metoxi- N- [5- oxo- 4- (piridin- 2- il)- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]bencenosulfonamida

El compuesto del título (58 mg, rendimiento para 2 pasos: 88%) se obtuvo mediante producción según los Ejemplos (3b) y (1d), utilizando 7- nitro- 4- (piridin- 2- il)- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona (41.0 mg, 0.14 mmol) obtenido en el Ejemplo (38b) y cloruro de 5- cloro- 2- metoxibencenosulfonilo (35.2 mg, 0.15 mmol).

Espectro ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) δ : 10.45 (1H, br s), 8.47 (1H, d, J = 3.9 Hz), 8.18 (1H, br s), 7.95- 7.86 (3H, m), 7.70- 7.67 (2H, m), 7.29- 7.25 (2H, m), 4.53 (2H, br s), 4.30 (2H, br s), 3.88 (3H, s).

Espectro EM (ES/APCI $^+$): 461 (M+H), 463 (M+2+H).

(Ejemplo 39) 5- cloro- 2- metoxi- N- [5- oxo- 4- (piridin- 3- il)- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]bencenosulfonamida



(39a) 7- nitro- 4- (piridin- 3- il)- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona

El compuesto del título (104 mg, rendimiento: 76%) se obtuvo mediante producción según el método descrito en el ejemplo (38b) usando 7- nitro- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona (100 mg, 0.48 mmol) obtenido en el

5 Ejemplo (38a) y 3- iodopiridina (118 mg, 0.57 mmol).

Espectro ¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 9.34- 9.30 (2H, m), 8.62- 8.61 (2H, m), 7.74- 7.71 (1H, m), 7.44 (1H, dd, J = 8.0, 4.9 Hz), 4.89 (2H, t, J = 4.1 Hz), 4.18 (2H, t, J = 4.1 Hz).

(39b) 5- cloro- 2- metoxi- N- [5- oxo- 4- (piridin- 3- il)- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]bencenosulfonamida

10

El compuesto del título (13 mg, rendimiento para 2 pasos: 8%) se obtuvo mediante producción según el método descrito en los Ejemplos (3b) y (1d), utilizando 7- nitro- 4- (piridin- 3- il)- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona (104 mg, 0.36 mmol) obtenido en el Ejemplo (39a) y cloruro de 5- cloro- 2- metoxibencenosulfonilo (21.7 mg, 0.09 mmol).

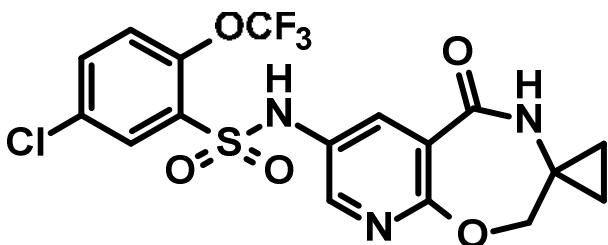
15

Espectro ¹H NMR (DMSO- d₆, 400MHz) δ: 10.40 (1H, br s), 8.62 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.50- 8.49 (1H, m), 8.18 (1H, d, J = 2.9 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.84 (1H, br d, J = 8.3 Hz), 7.69- 7.67 (2H, m), 7.49 (1H, dd, J = 8.1, 4.6 Hz), 7.27- 7.25 (1H, m), 4.59 (2H, t, J = 4.1 Hz), 4.01 (2H, t, J = 4.1 Hz), 3.88 (3H, s).

Espectro EM (ES/APCI ⁺): 461 (M+H), 463 (M+2+H).

20

(Ejemplo 40) 5- Cloro- N- (5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)- 2- (trifluorometoxi)bencenosulfonamida



(40a) cloruro de 5- Cloro- 2- (trifluorometoxi)bencenosulfonilo

A una suspensión de 5-cloro -2- (trifluorometnil)anilina (5.00 g, 23.6 mmol) y disulfuro de dibencilo (4.66 g, 18.9 mmol) en acetonitrilo (75 mL), se añadió
5 lentamente nitrito de isoamilo (3.46 ml, 26.0 mmoles) a 60°C en un baño de aceite, y la mezcla se agitó a la misma temperatura que antes durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 95/5) para preparar el éter 2- (bencilsulfanil)- 4- clorofenil
10 trifluorometilco compuesto del título (3,86 g, rendimiento: 51%) . A una mezcla de la obtenida de trifluorometilo de éter 2- (bencilsulfanil)- 4- clorofenilico (4.84 g, 15.2 mmol), ácido acético (4.5 mL) y agua (3 mL) en acetonitrilo (120 mL), se añadió 1,3- dicloro- 5,5- dimetilhidantoína (5.98 g, 30.4 mmol) bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura que antes durante 3 horas.
15 La mezcla se diluyó por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática

(hexano/acetato de etilo = 100/0 - 85/15) para obtener el compuesto del título (3,64 g, rendimiento: 81%).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.09 (1H, d, *J* = 2.3 Hz), 7.75 (1H, dd, *J* = 9.0, 2.7 Hz), 7.50- 7.47 (1H, m).

5 (40b) 5- Cloro- *N*- [4'- (2,4- dimetoxibencil)- 5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- *f*][1,4]oxazepin]- 7'- il]- 2- (trifluorometoxi)bencenosulfonamida

A una mezcla de 7'- amino- 4'- (2,4- dimetoxibencil)spiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- *f*][1,4]oxazepin]- 5'(4'H)- ona (95.0 mg 0.267 mmol) obtenido en el ejemplo (35d) y piridina (0.432 mL, 5.35 mmol), se añadió cloruro de 5- cloro-2-
10 (trifluorometoxi)bencenosulfonilo (86.8 mg, 0.294 mmol) en el Ejemplo (40a) a temperatura ambiente , y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 90/10) para obtener el compuesto del título
15 (142 mg, rendimiento: 87%) .

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.23 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.91 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.57 (1H, dd, *J* = 8.8, 2.5 Hz), 7.39- 7.35 (1H, m), 7.17 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.46- 6.44 (2H, m), 4.68 (1H, br s), 3.96 (1H, br s), 3.81 (3H, s), 3.80 (3H, s), 0.93 (2H, br s), 0.69 (2H, br s).

20 (40c) 5- Cloro- *N*- (5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- *f*][1,4]oxazepin]- 7'- il)- 2- (trifluorometoxi)bencenosulfonamida

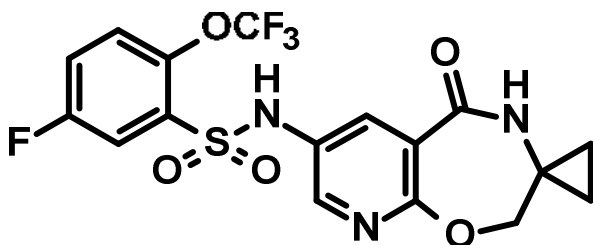
A una solución de 5- cloro- *N*- [4'- (2,4- dimetoxibencil)- 5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- *f*][1,4]oxazepin]- 7'- il]- 2-

(trifluorometoxi)bencenosulfonamida (142 mg, 0.231 mmol) obtenido en el Ejemplo (40b) en cloroformo (8 mL), se añadió anisol (0.0504 mL, 0.463 mmol), ácido trifluoroacético (2 mL, 52 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0.0609 mL, 0.694 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 90/10) para obtener el compuesto del título (84 mg, rendimiento: 78%).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.73 (1H, br s), 8.87 (1H, br s), 8.11 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.93- 7.86 (3H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.30 (2H, br s), , 0.80 (2H, br s), 0.77 (2H, br s).

Espectro EM (ES/APCI $^+$): 464(M+H), 466(M+2+H).

(Ejemplo 41) 5- fluoro- *N*- (5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- *f*][1,4]oxazepin]- 7'- il)- 2- (trifluorometoxi)bencenosulfonamida



(41a) cloruro de 5- fluoro- 2- (trifluorometoxi)bencenosulfonilo

El compuesto del título (0.82 g, rendimiento para 2 pasos: 29%) se obtuvo mediante la producción según el método descrito en el Ejemplo (40a) usando 5-
5 fluoro- 2- (trifluorometoxi)anilina (2.00 g, 10.3 mmol).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ : 7.84 (1H, dd, J = 6.8, 2.9 Hz), 7.56- 7.47 (2H, m).

(41b) *N*- [4'- (2,4- dimetoxibencil)- 5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'-
pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il]- 5- fluoro- 2- (trifluorometoxi)bencenosulfonamida

10 A una mezcla de 7'- amino- 4'- (2,4- dimetoxibencil)spiro[ciclopropano- 1,3'-
pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 5'(4'H)- ona (100 mg 0.281 mmol) obtenido en el
ejemplo (35d) y piridina (0.453 mL, 5.63 mmol), se añadió cloruro de 5- fluoro-2-
(trifluorometoxi)bencenosulfonilo (94.1 mg, 0.338 mmol) en el Ejemplo (41a) a
temperatura ambiente , y la mezcla se agitó a 80°C durante 5 horas en un baño de
15 aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró bajo presión
reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-
hexano/acetato de etilo = 100/0 - 0/100) para obtener el compuesto del título (156
mg, rendimiento: 93%) .

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.27 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.94 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.63 (1H, dd, *J* = 7.4, 3.1 Hz), 7.32- 7.28 (2H, m), 7.16 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.46- 6.43 (2H, m), 4.69 (1H, br s), 3.95 (2H, br s), 3.81 (3H, s), 3.80 (3H, s), 0.92 (2H, br s), 0.69 (2H, br s).

5 (41c) 5- fluoro- *N*- (5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- *f*][1,4]oxazepin]- 7'- il)- 2- (trifluorometoxi)bencenosulfonamida

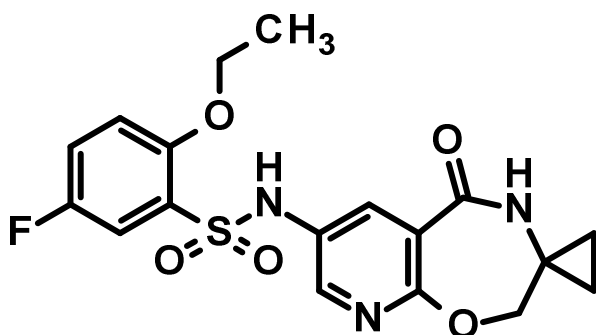
A una suspensión de *N*- [4'- (2,4- dimetoxibencil)- 5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- *f*][1,4]oxazepin]- 7'- il]- 5- fluoro- 2- (trifluorometoxi)bencenosulfonamida (156 mg, 0.261 mmol) obtenido en el Ejemplo
10 (41b) en cloroformo (5 mL), se añadió anisol (84.7 mg, 0.783 mmol), ácido trifluoroacético (0.40 mL, 5.2 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0.0687 mL, 0.783 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla, se añadió un ácido trifluoroacético adicional (2 mL), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas más. La
15 mezcla de reacción se diluyó por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo, seguido por la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo
20 se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 95/5) para obtener el compuesto del título (97 mg, rendimiento: 83%).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.75 (1H, br s), 8.88 (1H, br s), 8.11 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.92 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.75- 7.66 (3H, m), 4.30 (2H, br s), 0.82- 0.75 (4H, m).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 448(M+H).

5

(Ejemplo 42) 2- etoxi- 5- fluoro- *N*- (5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)becenosulfonamida



(42a) cloruro de 5- fluoro- 2- etoxibencenosulfonilo

10

El compuesto del título (3.16 g, rendimiento: 36%) se obtuvo mediante la producción según el método descrito en el Ejemplo (13a) usando 1- etoxi- 4- fluorobenceno (5.11 g, 36.5 mmol).

Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 7.70 (1H, dd, $J = 7.4, 3.1$ Hz), 7.41- 7.36 (1H, m), 7.07 (1H, dd, $J = 9.4, 3.9$ Hz), 4.26 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 1.55 (3H, t, $J =$

15

6.8 Hz).
(42b) *N*- [4'- (2,4- dimetoxibencil)- 5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il]- 2- etoxi- 5- fluorobencenosulfonamida

A una mezcla de 7'- amino- 4'- (2,4- dimetoxibencil)spiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 5'(4'H)- ona (100 mg 0.281 mmol) obtenido en el ejemplo (35d) y piridina (0.453 mL, 5.63 mmol), se añadió cloruro de 5- Fluoro- 2- etoxibencenosulfonilo (73.9 mg, 0.310 mmol) obtenido en el Ejemplo (42a) a temperatura ambiente , y la mezcla se agitó a 80°C durante 2 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo = 100/0 - 0/100) para obtener el compuesto del título (146 mg, rendimiento: 93%) .

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.20 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.85 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.47 (1H, dd, *J* = 7.4, 3.1 Hz), 7.23- 7.14 (2H, m), 7.02- 6.95 (2H, m), 6.46- 6.43 (2H, m), 4.66 (1H, br s), 4.29 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.92 (1H, br s), 3.80 (3H, s), 3.79 (3H, s), 1.58 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.87 (2H, br s), 0.63 (2H, br s).

(42c) 2- etoxi- 5- fluoro- *N*- (5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)becenosulfonamida

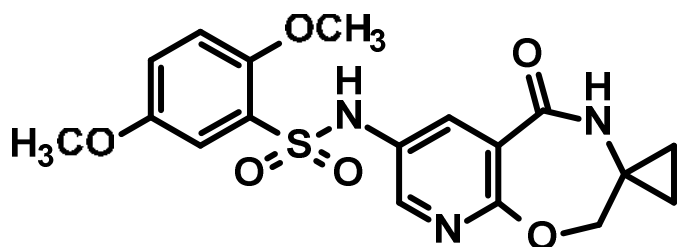
A una suspensión de *N*- [4'- (2,4- dimetoxibencil)- 5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il]- 2- etoxi- 5- fluorobencenosulfonamida (146 mg, 0.262 mmol) obtenido en el Ejemplo (42b) en cloroformo (4 mL), se añadió anisol (84.7 mg, 0.524 mmol), ácido trifluoroacético (2 mL, 26.1 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0.0689 mL, 0.786 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo, seguido por la

extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 90/10) para obtener un sólido crudo. A una suspensión del sólido crudo en etanol (3 mL), se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso 1N (0.40 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se disolvió. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se diluyó por adición de agua, y luego se filtró. Al ácido diisopropílico 1 N (0.40 mL) se añadió al filtrado, el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y etanol, y luego se secó para obtener el compuesto del título (95 mg, rendimiento: 89%).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.15 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.09 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.52- 7.44 (2H, m), 7.24 (1H, dd, $J = 9.0$, 4.3 Hz), 4.26 (br 2H, s), 4.16 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.77- 0.71 (4H, m).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 408(M+H).

(Ejemplo 43) 2,5- Dimetoxi- *N*- (5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- *f*][1,4]oxazepin]- 7'- il)bencenosulfonamida



(43a) *N*- [4'- (2,4- dimetoxibencil)- 5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il]- 2,5- dimetoxibencenosulfonamida

A una mezcla de 7'- amino- 4'- (2,4- dimetoxibencil)spiro[ciclopropano- 1,3'-
5 pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 5'(4'H)- ona (90,0 mg 0.253 mmol) obtenido en el
ejemplo (35d) y piridina (0.408 mL, 5.06 mmol), se añadió cloruro de 2,5-
dimetoxibencenosulfonilo (65.9 mg, 0.279 mmol) a temperatura ambiente, y la
mezcla se agitó a 80°C durante 3 horas en un baño de aceite. La mezcla de
reacción se enfrió y después se concentró bajo presión reducida, y el residuo se
10 purificó en un aparato de cromatografía automática (n-hexano/acetato de etilo =
100/0 - 0/100) para obtener el compuesto del título (143 mg, rendimiento:
cuantitativo) .

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.22 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.88 (1H, br d, *J* =
2.7 Hz), 7.37- 7.28 (2H, m), 7.15 (1H, br d, *J* = 8.6 Hz), 7.04 (1H, dd, *J* = 9.0,
15 3.1 Hz), 6.97 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 6.45- 6.43 (2H, m), 4.66 (2H, br s), 3.99 (3H, s),
3.91 (2H, br s), 3.80 (3H, s), 3.79 (3H, s), 3.73 (3H, s), 0.86 (2H, br s), 0.61 (2H, br
s).

(43b) 2,5- Dimetoxi- *N*- (5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2-
f][1,4]oxazepin]- 7'- il)bencenosulfonamida

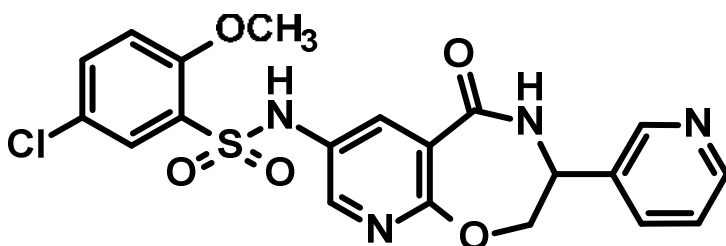
A una suspensión de *N*- [4'- (2,4- dimetoxibencil)- 5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- *f*][1,4]oxazepin]- 7'- il]- 2,5- dimetoxibencenosulfonamida (0.143 mg, 0.257 mmol) obtenido en el Ejemplo (43a) en cloroformo (4 mL), se añadió anisol (0.0561 mL, 0.515 mmol), ácido trifluoroacético (2 mL, 26 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0.0678 mL, 0.772 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se diluyó por adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio bajo enfriamiento con hielo, seguido por la extracción con cloroformo. La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 90/10) para obtener el sólido crudo. A una suspensión del sólido crudo en etanol (3 mL), se añadió una solución de hidróxido de sodio acuoso 1N (1 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que se disolvió. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se diluyó por adición de acetato de etilo y agua. La mayor parte del solvente orgánico se destiló fuera bajo presión reducida, y luego se filtró. Al ácido diisopropílico 1 N (1 mL) se añadió al filtrado, el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y etanol, y luego se secó para obtener el compuesto del título (55 mg, rendimiento: 53%).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.17 (1H, br s), 8.83 (1H, br s), 8.07 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.20- 7.15 (3H, m), 4.24 (2H, br s), 3.81 (3H, s), 3.71 (3H, s), 0.74 (4H, br s).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 406(M+H).

5

(Ejemplo 44) 5- cloro- 2- metoxi- *N*- [5- oxo- 3- (piridin- 3- il)- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]bencenosulfonamida



(44a) 2- [(2,4- dimetoxibencil)amino]- 2- (piridin- 3- il)etanol

10 El compuesto del título (contenido aproximadamente 77%, 0.9217 g, rendimiento: 69%) como una mezcla que contiene

2,5- dimetoxibencilalcohol se obtuvo mediante la producción según el método del Ejemplo (8a) usando

2,4 - dimetoxibenzaldehído (627.6 mg, 3.78 mmol) y

15 2 - amino - 2- (piridin -3 - il)etanol (495.3 mg, 3.59 mmol).

Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.54- 8.51 (1.32H, m), 7.70- 7.68 (0.66H, m), 7.29- 7.26 (0.66H, m), 7.17 (0.34H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.03- 7.01 (0.66H, d, $J = 7.8$ Hz), 6.48- 6.40 (2H, m), 4.61 (0.68H, s), 3.85- 3.79 (6.66H, m), 3.76- 3.70 (1.32H, m), 3.56- 3.52 (1.32H, m).

(44b) 4- (2,4- dimetoxibencil)- 7- nitro- 3- (piridin- 3- il)- 3,4- dihidropirido[3,2-
f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona

El compuesto del título (283.2 mg, rendimiento para 2 etapas: 27%) se obtuvo mediante la producción según el método descrito en los Ejemplos (1a) y
5 (35c) usando ácido 2-cloro-5-nitropiridina-3-carboxílico (501.1 mg, 2.47 mmol) y 2-
[(2,4- dimetoxibencil)amino]- 2- (piridin- 3- il)etanol (contenido del 77%
aproximadamente 0.912 g, 2.44 mmol) obtenido en el Ejemplo (44a).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 9.66 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 9.10 (1H, d, *J* =
2.7 Hz), 8.51 (1H, dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz), 8.42 (1H, br d, *J* = 2.3 Hz), 7.42 (1H, d, *J* =
10 8.2 Hz), 7.35- 7.32 (1H, m), 7.21- 7.17 (1H, m), 6.49 (1H, dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz), 6.40
(1H, d, *J* = 2.3 Hz), 5.19 (1H, d, *J* = 5.3 Hz), 5.10 (1H, d, *J* = 14.5 Hz), 5.02 (1H,
dd, *J* = 13.1, 5.3 Hz), 4.56 (1H, d, *J* = 13.3 Hz), 4.50 (1H, d, *J* = 14.5 Hz), 3.80 (3H,
s), 3.72 (3H, s).

(44c) 7- amino- 4- (2,4- dimetoxibencil)- 3- (piridin- 3- il)- 3,4- dihidropirido[3,2-
15 f][1,4]oxazepin- 5(2H)- ona

El compuesto del título (270,0 mg, rendimiento: cuantitativo) se obtuvo mediante producción según el método del Ejemplo (8d) usando 4- (2,4-
dimetoxibencil)- 7- nitro- 3- (piridin- 3- il)- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin-
5(2H)- ona (287.5 mg, 0.659 mmol) obtenido en el Ejemplo (44b).

20 Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.48 (1H, dd, *J* = 4.9, 1.6 Hz), 8.40 (1H, d,
J = 2.3 Hz), 8.20 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.81 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.39- 7.35 (2H, m),
7.17 (1H, dd, *J* = 8.0, 4.9 Hz), 6.47 (1H, dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz), 6.39 (1H, d, *J* = 2.3

Hz), 5.10 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 4.97 (1H, d, $J = 5.3$ Hz), 4.75 (1H, dd, $J = 13.1, 5.3$ Hz), 4.38- 4.34 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.72 (3H, s), 3.60 (2H, br s).

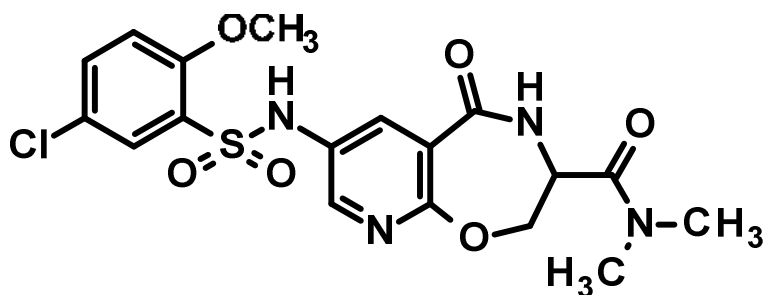
(44d) 5- cloro- 2- metoxi- *N*- [5- oxo- 3- (piridin- 3- il)- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- *f*][1,4]oxazepin- 7- il]bencenosulfonamida

5 El compuesto del título (191,0 mg, rendimiento para 2 pasos: 64%) se obtuvo mediante producción según el método descrito en los Ejemplos (1d) y (9), utilizando 7'- amino- 4'- (2,4- dimetoxibencil)spiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- *f*][1,4]oxazepin]- 5'(4'H)- ona (267,5 mg, 0.66 mmol) obtenido en el Ejemplo (44c) y cloruro de 5- cloro- 2- metoxibencenosulfonilo (166.7 mg, 0.69 mmol).

10 Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.33 (1H, br s), 8.93 (1H, br d, $J = 5.5$ Hz), 8.48- 8.46 (2H, m), 8.35 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.70- 7.69 (2H, m), 7.60- 7.57 (1H, m), 7.33 (1H, dd, $J = 7.8, 4.7$ Hz), 7.26 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.93 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.78 (1H, dd, $J = 12.9, 5.5$ Hz), 4.51 (1H, br d, $J = 12.9$ Hz).

15 Espectro MS (ES/APCI $^+$): 461(M+H), 463(M+2+H).

(Ejemplo 45) 7- {[5- cloro- 2- metoxifenil)sulfonil]amino}- *N,N*- dimetil- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- *f*][1,4]oxazepina- 3- carboxamida



(45a) O- bencil- N- [(benciloxi)carbonil]serina

A una suspensión de O-bencilserina (5.00 g, 25.6 mmol) en 1,4 - dioxano (50 mL), se añadió una solución acuosa de hidróxido sódico 2 N (26.8 mL, 53.8 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Posteriormente, a la mezcla, se añadió cloroformiato de bencilo (0.901 g, 26.9 mmol), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y se diluyó por la adición de ácido clorhídrico 5 N (10.8 mL, 54.2 mmol) seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Se añadió al residuo, n-hexano (20 mL) y acetato de etilo (1 mL), y el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con n-hexano, y después se secó para obtener el compuesto del título (7.24 g, rendimiento: 86%).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ : 7.37- 7.27 (10H, m), 5.64 (1H, br d, J = 8.2 Hz), 5.15 (1H, br d, J = 12.1 Hz), 5.11 (1H, br d, J = 12.1 Hz), 4.57- 4.53 (3H, m), 3.96 (1H, br dd, J = 9.4, 3.1 Hz), 3.72 (1H, br dd, J = 9.4, 3.3 Hz).

(45b) Bencil [3- (benciloxi)- 1- (dimetilamino)- 1- oxopropan- 2- il]carbamato

A una solución de O- bencil- *N* -[(benciloxi)carbonil]serina (1.50 g, 4.55 mmol) obtenido en el Ejemplo (45a), *N* -[3- (dimetilamino)propil]- *N* '-etilcarbodiimida (1.06 g , 5.53 mmol) y 1- hidroxibenzotriazol (0.68 g, 5.0 mmol) en 5 cloruro de metileno (22 ml), dimetilamina en tetrahidrofurano (2,0 mol/L, 5.5 ml, 11 mmol) se añadió bajo enfriamiento con hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura que antes durante 10 minutos y posteriormente a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se diluyó mediante la adición de ácido clorhídrico 1 N (50 mL), seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa 10 orgánica se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secó sobre sulfato de magnesio anhidro. Después de la filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida, y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (acetato de etilo/n-hexano = 2/1 - 1/0) para obtener el compuesto del título (1.47 g, rendimiento: 91%).

15 Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 7.35- 7.26 (10H, m), 5.75 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 5.10 (2H, br s), 4.95- 4.90 (1H, m), 4.54 (1H, d, *J* = 12.1 Hz), 4.49 (1H, d, *J* = 12.1 Hz), 3.66 (1H, dd, *J* = 9.4, 5.5 Hz), 3.59 (1H, dd, *J* = 9.4, 7.0 Hz), 3.05 (3H, s), 2.97 (3H, s).

(45c) *N, N* - dimetilserinamida

20 Una mezcla de [3- (benciloxi)- 1- (dimetilamino)- 1- oxopropan- 2- il]carbamato de bencilo (1.46 g, 4.10 mmol) obtenido en el Ejemplo 45b y Paladio de carbono al 10% (contenido en agua: 54.6% , 0,28 g) en etanol (41 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora a presión normal bajo atmósfera de

hidrógeno. Posteriormente, la mezcla se agitó a 50°C durante 24 horas en un baño de aceite a presión normal bajo atmósfera de hidrógeno. El hidrógeno en el recipiente de reacción se reemplazó con nitrógeno y luego la mezcla de reacción se filtró a través de Celite 545 (R). El solvente en el filtrado se separó por destilación bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (contenido de aproximadamente el 70%, 0.60 g, rendimiento: 78%) como una mezcla que contiene O- bencil- *N,N*-dimetilserinamida

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 7.36- 7.29 (1H, m), 4.53 (0.4H, br s), 3.98 (0.2H, dd, *J* = 7.0, 5.9 Hz), 3.77 (0.8H, dd, *J* = 7.0, 4.7 Hz), 3.66 (0.8H, dd, *J* = 10.9, 4.7 Hz), 3.57 (0.2H, dd, *J* = 9.2, 5.9 Hz), 3.50- 3.44 (1H, m), 3.10 (2.4H, s), 3.04 (0.6H, s), 2.98 (2.4H, s), 2.97 (0.6H, s).

(45d) *N*²- (2,4- dimetoxibencil)- *N,N*- dimetilserinamida

El compuesto del título (0.76 g, rendimiento: 85%) se obtuvo mediante la producción según el Ejemplo (8a) usando 2,4 - dimetoxibenzaldehído (0.68 g, 4.1 mmol) y *N,N*- dimetilserinamida (proximadamente 70% de contenido, 0.060 g, 3.2 mmol) obtenido en el Ejemplo (45c).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 7.14 (1H, d, *J* = 7.8 Hz), 6.44- 6.41 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.73- 3.63 (3H, m) 3.59 (1H, dd, *J* = 7.8, 4.7 Hz), 3.37 (1H, dd, *J* = 10.2, 7.8 Hz), 2.99 (3H, s), 2.89 (3H, s).

(45e) 4- (2,4- dimetoxibencil)- *N,N*- dimetil- 7- nitro- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- *f*][1,4]oxazepina- 3- carboxamida

El compuesto del título (0.55 g, rendimiento para 2 etapas: 46%) se obtuvo mediante la producción según el método descrito en los Ejemplos (1a) y (35 c)

usando ácido 2-cloro-5-nitropiridina-3-carboxílico (0.55g, 2.7 mmol) y *N*²- (2,4-dimetoxibencil)- *N,N*- dimetilserinamida (0.76 g, 2.7 mmol) obtenido en el Ejemplo (18a).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 9.73 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 9.12 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.51- 6.47 (2H, m), 5.04 (1H, d, *J* = 14.5 Hz), 4.95- 4.89 (2H, m), 4.43 (1H, d, *J* = 14.5 Hz), 4.34 (1H, d, *J* = 12.1 Hz), 3.83 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.04 (3H, s), 2.88 (3H, s).

(45f) 7- amino- 4- (2,4- dimetoxibencil)- *N,N*- dimetil- 5- oxo- 2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2- *f*][1,4]oxazepina- 3- carboxamida

El compuesto del título (342,7 mg, rendimiento: 67%) se obtuvo mediante producción según el método del Ejemplo (8d) usando 4- (2,4- dimetoxibencil)- *N,N*- dimetil- 7- nitro- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- *f*][1,4]oxazepina- 3- carboxamida (552.0 mg, 1.24 mmol) obtenido en el Ejemplo (45e).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.19 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.79 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.35 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.49- 6.45 (2H, m), 5.09 (1H, d, *J* = 14.5 Hz), 4.79- 4.73 (2H, m), 4.31 (1H, d, *J* = 14.5 Hz), 4.18- 4.13 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.55 (1H, br d, *J* = 9.4 Hz), 3.00 (3H, s), 2.90 (3H, s).

(45g) 7- {[(5- cloro- 2- metoxifenil)sulfonil]amino}- *N,N*- dimetil- 5- oxo- 2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2- *f*][1,4]oxazepina- 3- carboxamida

El compuesto del título (261,1 mg, rendimiento para 2 pasos: 69%) se obtuvo mediante producción según el método descrito en los Ejemplos (1d) y (9), utilizando 7- amino- 4- (2,4- dimetoxibencil)- *N,N*- dimetil- 5- oxo- 2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2- *f*][1,4]oxazepina- 3- carboxamida (340.2 mg, 0.82 mmol)

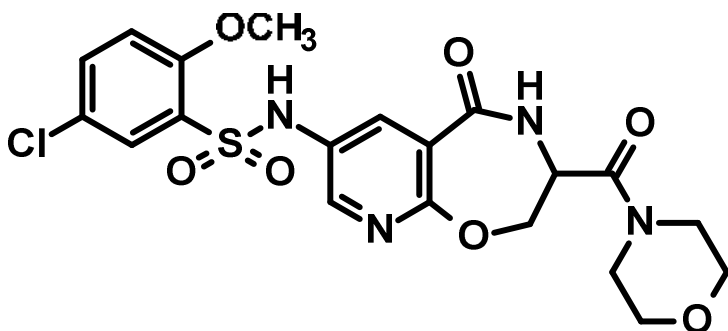
obtenido en el Ejemplo (45f) y cloruro de 5- cloro- 2- metoxibencenosulfonilo (207.3 mg, 0.86 mmol).

Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.40 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 8.14 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 7.34 (1H, br s),
5 7.12 (1H, br s), 7.01 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.72 (1H, br d, $J = 12.5$ Hz), 4.56 (1H, br dd, $J = 6.6, 3.5$ Hz), 4.27 (1H, dd, $J = 12.5, 6.6$ Hz), 4.08 (3H, s), 3.11 (3H, s), 3.05 (3H, s).

Espectro MS (ES/APCI $^+$): 455(M+H), 457(M+2+H).

10 (Ejemplo 46)

5- cloro- 2- metoxi- *N*- [3- (morfolin- 4- ilcarbonil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- *f*][1,4]oxazepin- 7- il]bencenosulfonamida



(46a) 2- [(2,4- dimetoxibencil)amino]- 3- hidroxil- 1- (morfolin- 4- il)propan- 1- ona

15 El compuesto del título (1.39 g, rendimiento para 3 etapas: 88%) se obtuvo mediante producción según el método descrito en los Ejemplos (45b) y (45c) utilizando *O*- bencil- *N*- [(benciloxi)carbonil]serina (1.50 g, 4.-55 mmol) obtenido en el ejemplo (45a), morfolina (0.71 g, 4.3 mmol).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 7.11 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.44- 6.41 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.80 (3H, s), 3.75 (1H, d, *J* = 12.9 Hz), 3.68- 3.51 (9H, m), 3.44- 3.39 (3H, m).

(46b) 4- (2,4- dimetoxibencil)- 3- (morfolin- 4- ilcarbonil)- 7- nitro- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2*H*)- ona

El compuesto del título (0.87 g, rendimiento para 2 etapas: 45%) se obtuvo mediante la producción según el método descrito en los Ejemplos (1a) y (35c) usando ácido 2-cloro-5-nitropiridina-3-carboxílico (0.85 g, 4.2 mmol) y 2- [(2,4- dimetoxibencil)amino]- 3- hidroxil- 1- (morfolin- 4- il)propan- 1- ona (1.40 g, 4.3 mmol) obtenido en el Ejemplo (46a).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 9.75 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 9.13 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.33 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.51- 6.47 (2H, m), 4.99 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.86- 4.79 (2H, m), 4.53 (1H, d, *J* = 14.1 Hz), 4.36 (1H, d, *J* = 12.9 Hz), 3.83 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.74- 3.29 (8H, m).

(46c) 5- cloro- 2- metoxi- *N*- [3- (morfolin- 4- ilcarbonil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]bencenosulfonamida

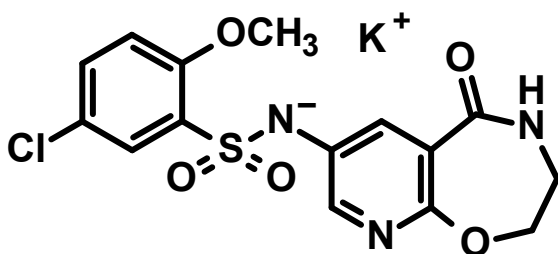
El compuesto del título (255,5 mg, rendimiento para 3 pasos: 28%) se obtuvo mediante producción según el método descrito en los Ejemplos (8d), (1d) y (9), utilizando 4- (2,4- dimetoxibencil)- 3- (morfolin- 4- ilcarbonil)- 7- nitro- 3,4- dihidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 5(2*H*)- ona (0,87 g, 1.8 mmol) obtenido en el Ejemplo (46b) y cloruro de 5- cloro- 2- metoxibencenosulfonilo (0.32 g, 1.3 mmol).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 10.28 (1H, br s), 8.36 (1H, br d, *J* = 5.5 Hz), 8.32 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 8.03 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.68- 7.65 (2H, m), 7.26 (1H,

d, $J = 8.6$ Hz), 4.76 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 4.62 (1H, dd, $J = 12.9, 5.5$ Hz), 4.33 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 3.88 (3H, s), 3.60- 3.37 (8H, m).

Espectro EM (ES/APCI $^+$): 497(M+H), 499(M+2+H).

- 5 (Ejemplo 47) [(5- cloro- 2- metoxifenil)sulfonil](5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin- 7- il)azanida de potasio (sal de poatasio del Ejemplo 9)



(47a) 5-cloro-N-[4- (2,4-dimetoxibencil)-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f][1,4]oxazepin-7- il]-2- metoxibencenosulfonamida

- 10 A una mezcla de 7-amino-4-metil-3,4-dihidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin-5(2H)- ona (1,31 g, 3.98 mmol) obtenido en el Ejemplo (8d) y piridina (20 mL, 249 mmol), se añadió cloruro de 5- cloro-2-metoxibencenosulfonilo (1,035 g, 4.29 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante 2.5 horas en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y después se concentró bajo presión reducida, y el
- 15 residuo se purificó en un aparato de cromatografía automática (acetato de etilo/metanol = 100/0 - 85/15) para obtener el compuesto del título (2,17 g, rendimiento: cuantitativo).

Espectro ^1H RMN (CDCl_3 , 400MHz) δ : 8.24 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 8.07 (1H, d, $J = 3.0$ Hz), 7.74 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz), 7.30- 7.22 (2H, m),

7.01 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.49- 6.46 (2H, m), 4.70 (2H, s), 4.32 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.09 (3H, s), 3.81- 3.80 (6H, m), 3.60 (2H, t, J = 4.6 Hz).

(47b) 5- Cloro- 2- metoxi- N- (5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il)bencenosulfonamida

- 5 A una suspensión de 5-cloro-N-[4- (2,4-dimetoxibencilo)-5-oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin-7- il]-2- metoxibencenosulfonamida (2,17 g, 4.06 mmol) obtenido en el Ejemplo (47a) en cloroformo (30 mL), se añadió anisol (0.88 ml, 8.1 mmol), ácido trifluoroacético (15 ml, 195 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0.73 mL, 8.3 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla
- 10 se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida, y la mezcla concentrada se diluyó mediante la adición de cloroformo y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración. Una capa orgánica del filtrado se separó, y se secó sobre sulfato de sodio anhidro. Después de la
- 15 filtración, el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. El residuo se combinó con el anterior sólido precipitado, se añadió éter diisopropílico a la misma, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, y luego se secaron para obtener el compuesto del título (1.2921 g, rendimiento: 83%).
- 20 Espectro ¹H NMR (DMSO- d₆, 400MHz) δ: 10.29 (1H, br s), 8.53 (1H, br t, J = 5.2 Hz), 8.11- 8.08 (2H, m), 7.69- 7.64 (2H, m), 7.26 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.37- 4.35 (2H, m), 3.88 (3H, s), 3.38- 3.34 (2H, m).

(47c) [(5- cloro- 2- metoxifenil)sulfonil]

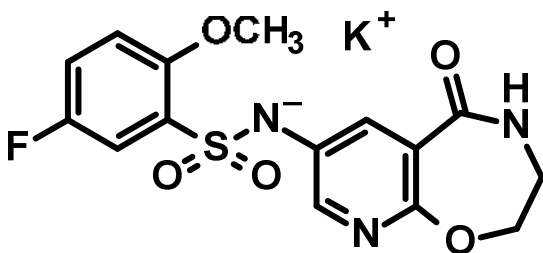
(5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il)azanida de potasio

A una suspensión de 5- cloro- 2- metoxi- N- (5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il)benzenosulfonamida (1.0921 g, 2.845 mmol) obtenido en el Ejemplo (47b) en etanol (12 mL), se añadió una solución de hidróxido de potasio 0.5 N en etanol (5.66 mL, 2.85 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con etanol y luego se secaron para obtener el compuesto del título (1.1065 g, rendimiento: 92%).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 8.19 (1H, br t, $J = 5.2$ Hz), 7.70 (1H, br t, $J = 2.4$ Hz), 7.65- 7.61 (2H, m), 7.35- 7.32 (1H, m), 6.99 (1H, d, $J = 9.1$ Hz), 4.18 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 3.70- 3.62 (3H, m), 3.22 (2H, q, $J = 5.2$ Hz).

(Ejemplo 48) [(5- fluoro- 2- metoxifenil)sulfonil](5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2-

f][1,4]oxazepin- 7- il)azanida de potasio (sal de potasio del Ejemplo 10)



(48a) N- [4- (2,4- dimetoxibencil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]- 5- fluoro- 2- metoxibencenosulfonamida

A una mezcla de 7-amino-4-metil-3,4-dihidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin-5(2H)-ona (3.83 g, 11.2 mmol) obtenido en el Ejemplo (8d) y piridina (18.1 mL, 223 mmol), se añadió cloruro de 5-fluoro-2-metoxibencenosulfonilo (2.76 g, 12.3 mmol), y la mezcla se agitó a 80°C durante 1 hora en un baño de aceite. La
5 mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con agua (90 mL) para precipitar un sólido, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora.

El sólido precipitado se recogió mediante filtración, y se lavó con agua para obtener el sólido crudo. Una suspensión del sólido crudo en etanol (60 mL) se
10 agitó a 80°C durante 1 hora en un baño de aceite. Después de enfriar, la suspensión se agitó en un baño de agua con hielo durante 30 minutos. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con etanol frío y luego se secaron para obtener el compuesto del título (4.87 g, rendimiento: 84%).

Espectro ¹H NMR (DMSO- d₆, 400MHz) δ: 10.34 (1H, br s), 8.09 (1H, d, *J* = 2.7
15 Hz), 7.97 (1H, t, *J* = 2.7 Hz), 7.52- 7.47 (2H, m), 7.26- 7.23 (1H, m), 7.09 (1H, d, *J* = 8.2 Hz), 6.58 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 6.49 (1H, dd, *J* = 8.2, 2.7 Hz), 4.57 (2H, s), 4.28 (2H, br t, *J* = 4.7 Hz), 3.86 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.53 (2H, br t, *J* = 4.7 Hz).

(48b) 5-fluoro-2-metoxi-N-(5-oxo-2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2-f] [1,4]oxazepin-7-
20 il)bencenosulfonamida

A una suspensión de N- [4- (2,4- dimetoxibencil)- 5- oxo- 2,3,4,5-tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]- 5- fluoro- 2- metoxibencenesulfonamida (4.86 g, 9.39 mmol) obtenido en el Ejemplo (48a) y anisol (2.04 mL, 18.8 mmol) en

cloroformo (45 mL), se añadió ácido trifluoroacético (14.4 mL, 188 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (1.65 mL, 18.8 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una suspensión de bicarbonato de sodio (17.4 g, 207 mmol) en agua (90 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mayoría de los solventes orgánicos se separaron por destilación bajo presión reducida, la mezcla concentrada se diluyó mediante la adición de acetato de etilo (90 mL), un sólido precipitado se recogió mediante filtración, y se lavó con agua y acetato de etilo para obtener el sólido crudo. A una suspensión del sólido crudo en etanol (50 ml), se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de potasio (10.3 ml, 10.3 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró, y el residuo en el papel de filtro se lavó con agua y etanol. El filtrado y los lavados se combinaron, se añadió un ácido clorhídrico 1 N (10.3 ml, 10.3 mmol) a la misma, y la suspensión se agitó en un baño de agua con hielo durante 20 minutos. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con etanol frío, y luego se secó para obtener el sólido ligeramente crudo. A una suspensión del sólido ligeramente crudo en etanol (50 mL), se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de potasio (10.3 ml, 8.8 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió ácido clorhídrico 1 N (8.8 mL, 8.8 mmol) a la misma, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos.

El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y etanol, luego se secaron para obtener el compuesto del título (2.16 g, rendimiento: 84%).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.28 (1H, br s), 8.52 (1H, br t, $J = 4.9$ Hz), 8.11- 8.08 (2H, m), 7.51- 7.46 (2H, m), 7.26- 7.23 (1H, m), 4.36 (2H, t, $J = 4.3$ Hz), 3.86 (3H, s), 3.40- 3.35 (2H, m).

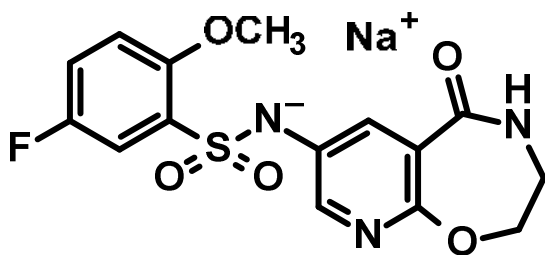
(48c) [(5- fluoro- 2- metoxifenil)sulfonil]

(5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il)azanida

A una suspensión de 5- fluoro- 2- metoxi- N- (5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il)bencenosulfonamida (1.950 g, 5.308 mmol) obtenido en el Ejemplo (48b) en una mezcla slvente de etanol (53.5 mL) y agua (0.478), se añadió una solución de hidroxido de potasio 0.5 N en etanol (11.15 mL, 5.574 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 hora. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con etanol y luego se secaron para obtener el compuesto del título (2.200 g, rendimiento: cuantitativo).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 8.19 (1H, br t, $J = 5.2$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 9.0, 3.1$ Hz), 7.16- 7.11 (1H, m), 6.98 (1H, dd, $J = 9.0, 4.3$ Hz), 4.18 (2H, t, $J = 5.2$ Hz), 3.65 (3H, s), 3.23 (2H, q, $J = 5.2$ Hz).

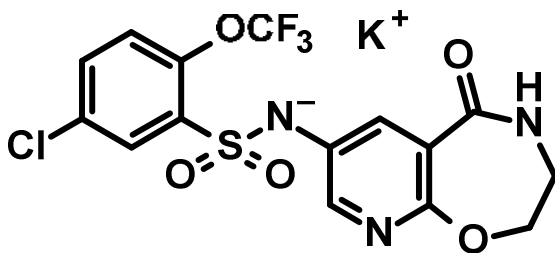
(Ejemplo 49) [(5- fluoro- 2- metoxifenil)sulfonil](5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il)azanida de sodio (sal de sodio del Ejemplo 10)



A una suspensión de 5- fluoro- 2- metoxi- N- (5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il)bencenosulfonamida (101.9 mg, 0.277 mmol) obtenido en el Ejemplo (48b) en etanol (2.7 mL), se añadió una solución
5 de hidroxido de sodio 2 N (0.138 mL, 0.277 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con etanol y luego se secaron para obtener el compuesto del título (98.4 mg, rendimiento: 91%).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 8.20 (1H, br t, J = 5.1 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.62 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 9.0, 3.1 Hz), 7.16- 7.11 (1H, m), 6.97 (1H, dd, J = 9.0, 4.3 Hz), 4.17 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.66 (3H, s), 3.22 (2H, q, J = 5.1 Hz).

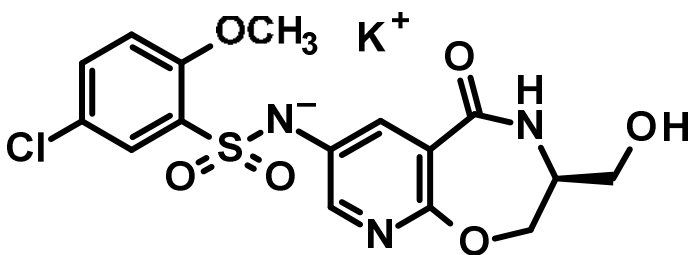
(Ejemplo 50) {[5- cloro- 2- (trifluorometoxi)fenil]sulfonil}(5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il)azanid de potasio (sal de potasio del
15 ejemplo 13)



El compuesto del título (85.2 mg, rendimiento: 78%) se obtuvo mediante la producción según el método descrito en el Ejemplo (47c) usando 5- cloro- N- (5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3, 2- f][1,4] oxazepin 7- il)- 2- (trifluorometoxi)bencenosulfonamida (100 mg, 0.228 mmol) obtenido en el ejemplo (13c) y una solución de hidróxido de potasio 0.5 N en etanol (0.478 ml, 0.240 mmol).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 8.22 (1H, br t, J = 5.2 Hz), 7.78- 7.73 (2H, m), 7.63- 7.62 (1H, m), 7.53- 7.51 (1H, m), 7.36- 7.33 (1H, m), 4.19 (2H, t, J = 5.2 Hz), 3.23 (2H, q, J = 5.2 Hz).

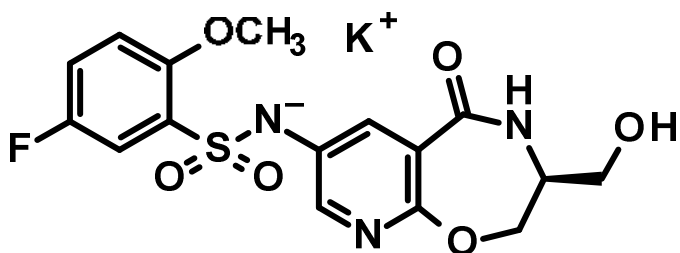
(Ejemplo 51) [(5- cloro- 2- metoxifenil)sulfonyl][(3S)- 3- (hidroximetil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]azanida de potasio (sal de potasio del Ejemplo 27)



El compuesto del título (124.1 mg, rendimiento: 94%) se obtuvo mediante la producción según el método descrito en el Ejemplo (47c) usando 5- cloro- N- [(3S)- 3- (hidroximetil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2- metoxibencenosulfonamida (121.3 mg, 0.293 mmol) obtenido en el Ejemplo (27f) y una solución de hidróxido de potasio 0.5 N en etanol (0.926 mL, 0.482 mmol).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 7.93 (1H, br s), 7.77 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 8.6, 2.7 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.92 (1H, br t, J = 5.7 Hz), 4.20- 4.12 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.46- 3.41 (3H, m).

(Ejemplo 52) [(5- fluoro- 2- metoxifenil)sulfonil][(3S)- 3- (hidroximetil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]azanida de potasio (sal de potasio del Ejemplo 28)

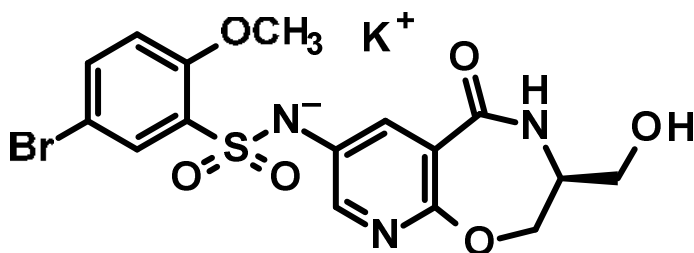


El compuesto del título (78.7 mg, rendimiento: 84%) se obtuvo mediante la producción según el método descrito en los Ejemplos 47 usando 5- fluoro- N- [(3S)- 3- (hidroximetil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2- metoxibencenosulfonamida (75.5 mg, 0.190 mmol) obtenido en el Ejemplo (28b) y una solución de hidróxido de potasio 0.5 N en etanol (0.386 mL, 0.194 mmol).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 7.92 (1H, br s), 7.77 (1H, br s), 7.71 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 9.0, 3.1 Hz), 7.16- 7.11 (1H, m), 6.97 (1H, dd, J = 9.0, 4.3 Hz), 4.91 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.20- 4.12 (2H, m), 3.65 (3H, s), 3.46- 3.40 (3H, m).

5

(Ejemplo 53) [(5- fluoro- 2- metoxifenil)sulfonil][(3S)- 3- (hidroximetil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]azanida de potasio (sal de potasio del Ejemplo 29)



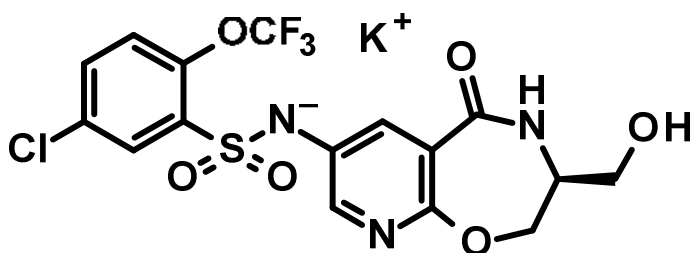
10

El compuesto del título (92.7 mg, rendimiento: 82%) se obtuvo mediante la producción según el método descrito en Ejemplo (47c) usando 5- bromo- N- [(3S)- 3- (hidroximetil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2- metoxibencenosulfonamida (104.4 mg, 0.228 mmol) obtenido en el Ejemplo (29b) y una solución de hidróxido de potasio 0.5 N en etanol (0.451 mL, 0.228 mmol).

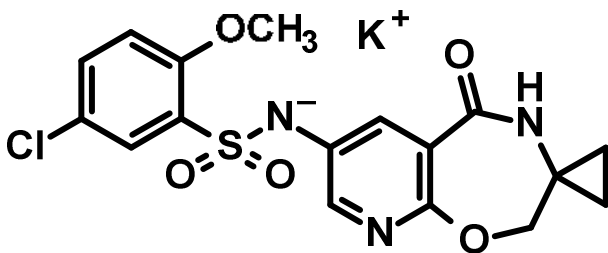
15

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 7.93 (1H, br d, J = 3.5 Hz), 7.78- 7.75 (2H, m), 7.68 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 6.93 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.92 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.20- 4.14 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.46- 3.41 (3H, m).

(Example 54) {[5- cloro- 2- (trifluorometoxi)fenil]sulfonil}[(3S)- 3- (hidroximetil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]azanida de potasio (sal de potasio del Ejemplo 31)



- 5 El compuesto del título (44 mg, rendimiento: 58%) se obtuvo mediante la producción según el método descrito en Ejemplo (47c) usando 5- cloro- N- [(3S)- 3- (hidroximetil)- 5- oxo- 2,3,4,5- tetrahidropirido[3,2- f][1,4]oxazepin- 7- il]- 2- (trifluorometoxi)bencenosulfonamida (70 mg, 0.15 mmol) obtenido en el Ejemplo (31b) y una solución de hidróxido de potasio 0.5 N en etanol (0.31 mL, 0.16 mmol).
- 10 Espectro ¹H NMR (DMSO- d₆, 400MHz) δ: 7.96 (1H, br d, *J* = 3.5 Hz), 7.78 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.77 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.72 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.51 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz), 7.34- 7.32 (1H, m), 4.95- 4.92 (1H, m), 4.21- 4.14 (2H, m), 3.43- 3.39 (3H, m).
- 15 (Ejemplo 55) [(5- cloro- 2- metoxifenil)sulfonil](5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)azanida de potasio (sal de potasio del Ejemplo 35)



(55a) 5- Cloro- *N*- [4'- (2,4- dimetoxibencil)- 5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il]- 2- metoxibencenosulfonamida

A una mezcla de 7'- amino- 4'- (2,4- dimetoxibencil)spiro[ciclopropano- 1,3'-
5 pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 5'(4'H)- ona (0,9040 g 2.54 mmol) obtenido en el
ejemplo (35d) y piridina (4.1 mL, 51 mmol), se añadió cloruro de 5- cloro- 2-
metoxibencenosulfonilo (0.6450 g, 2.68 mmol) a temperatura ambiente, y la
mezcla se agitó a 80°C durante 20 minutos en un baño de aceite. La mezcla de
reacción se enfrió y después se concentró bajo presión reducida, y el residuo se
10 diluyó con agua, seguido por la extracción con acetato de etilo. La capa orgánica
se lavó con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se añadió
sulfato de magnesio anhidro y carbón a la misma. Después de la filtración a
través de una almohadilla de Celite 545 (R), el solvente se separó por destilación
bajo presión reducida. Al residuo, se añadió éter diisopropílico (7 mL) y acetato
15 de etilo (7 mL) para precipitar un sólido. La suspensión se agitó a temperatura
ambiente durante 30 minutos. El sólido precipitado se recolectó mediante
filtración, se lavó con éter diisopropílico y luego se secaron para obtener el
compuesto del título (1.3007 g, rendimiento: 92%).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ : 8.20 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.84 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.73 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 7.16- 7.14 (1H, m), 7.02- 6.99 (2H, m), 6.46- 6.43 (2H, m), 4.66 (2H, br s), 4.06 (3H, s), 3.93 (2H, br s), 3.81 (3H, s), 3.79 (3H, s), 0.88 (2H, br s), 0.64 (2H, br s).

- 5 (55b) 5- Cloro- 2- metoxi- N- (5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)bencenosulfonamida

A una suspensión de 5- cloro- N- [4'- (2,4- dimetoxibencil)- 5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il]- 2- metoxibencenosulfonamida (1.2938 g, 2.31 mmol) obtenido en el Ejemplo (55a) se
10 añadió anisol (0.51 mL, 47.0 mmol), ácido trifluoroacético (3.60 mL, 47.0 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0.41 mL, 4.7 mmol) enfriado bajo hielo, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una suspensión de bicarbonato de sodio (3.88 g, 46,2 mmol) en agua (11,5 mL) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a
15 temperatura ambiente durante 1 hora. La mayoría de los solventes orgánicos se separaron por destilación bajo presión reducida, la mezcla concentrada se diluyó mediante la adición con agua y acetato de etilo (30 mL), un sólido precipitado se recogió mediante filtración, y se lavó con agua y acetato de etilo para obtener el sólido crudo. A una suspensión del sólido crudo en un solvente mixto de etanol
20 (11.5 mL) y agua (11.5 mL), se añadió una solución acuosa 1 N de hidróxido de potasio (3.45 ml, 3.48 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de la filtración, al ácido clorhídrico 2 N (1.74 mL, 3.49) se añadió al filtrado, el sólido precipitado se

recolectó mediante filtración, se lavó con agua y etanol, y luego se secó para obtener el compuesto del título (0.6970 g, rendimiento: 74%).

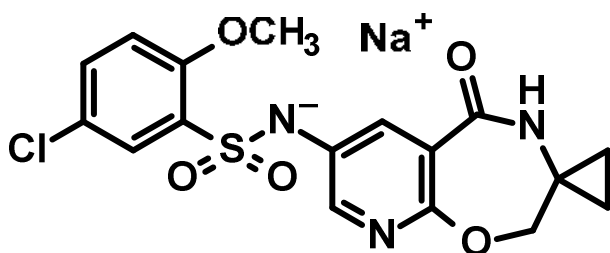
Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.29 (1H, br s), 8.84 (1H, br s), 8.08 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.95 (1H, d, $J = 3.1$ Hz), 7.67 (1H, dd, $J = 9.0, 2.7$ Hz), 7.63 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.25 (1H, d, $J = 9.0$ Hz), 4.26 (2H, s), 3.88 (3H, s), 0.75- 0.73 (4H, m).

(55c) [(5- cloro- 2- metoxifenil)sulfonil](5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)azanida de potasio

A una suspensión de 5- cloro- 2- metoxi- N- (5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)bencenosulfonamida (40.0 mg, 0.098 mmol) obtenido en el Ejemplo (55b) en etanol (2 mL), se añadió una solución de hidróxido de potasio 0.5 N en etanol (0.195 mL, 0.098 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se añadió acetona (1 mL) a la misma, el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con acetona, y luego se secó para obtener el compuesto del título (42 mg, rendimiento: 96%).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 8.48 (1H, br s), 7.68 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.32 (1H, dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz), 6.98 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.07 (2H, s), 3.65 (3H, s), 0.68- 0.60 (4H, m).

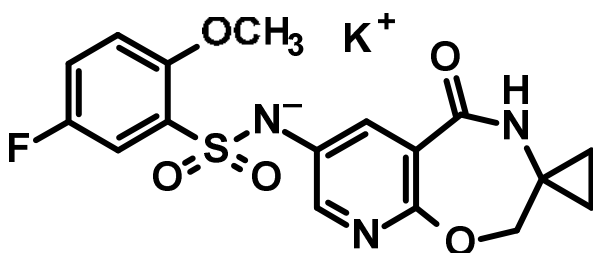
(Ejemplo 56) [(5- cloro- 2- metoxifenil)sulfonil](5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)azanida de sodio (sal de sodio del Ejemplo 35)



5 A una suspensión de 5- cloro- 2- metoxi- N- (5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)bencenosulfonamida (95.2 mg, 0.232 mmol) obtenido en el Ejemplo (55b) en etanol (2 mL), se añadió una solución acuosa 2 N de hidroxido de sodio en etanol (0.116 mL, 0.233 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a
10 temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se añadió acetona (2,3 mL) a la misma, el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con acetona, y luego se secó para obtener el compuesto del título (106,2 mg, rendimiento: cuantitativo).

Espectro ¹H NMR (DMSO- d₆, 400MHz) δ: 8.49 (1H, br s), 7.69 (1H, d, *J* = 2.7 Hz),
15 7.62 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.55 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.33 (1H, dd, *J* = 8.6, 2.7 Hz), 6.99 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.07 (2H, s), 3.67 (3H, s), 0.67- 0.60 (4H, m).

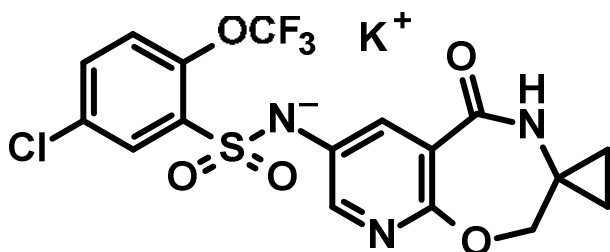
(Ejemplo 57) [(5- fluoro- 2- metoxifenil)sulfonil](5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)azanida de potasio (sal de potasio del Ejemplo 36)



5 El compuesto del título (41 mg, rendimiento: 94%) se obtuvo mediante la producción según el método descrito en el Ejemplo (47c) usando 5- fluoro- 2- metoxi- N- (5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)bencenosulfonamida (40.0 mg, 0.102 mmol) obtenido en el Ejemplo 36 y una solución de hidróxido de potasio 0.5 N en etanol (0.203 ml,
10 0.102 mmol).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 8.48 (1H, br s), 7.68 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.39 (1H, dd, J = 9.0, 3.1 Hz), 7.15- 7.10 (1H, m), 6.96 (1H, dd, J = 9.0, 4.3 Hz), 4.06 (2H, br s), 3.64 (3H, br s), 0.66- 0.61 (4H, m).

15 (Ejemplo 58) {[5- cloro- 2- (trifluorometoxi)fenil]sulfonil}(5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)azanida de potasio (sal de potasio del Ejemplo 40)

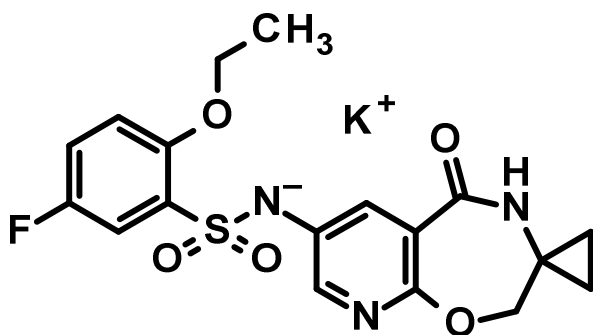


El compuesto del título (63 mg, rendimiento: 94%) se obtuvo mediante la producción según el método descrito en el Ejemplo (47c) usando 5- cloro- *N*- (5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[cyclopropane- 1,3'- pirido[3,2- *f*][1,4]oxazepin]- 7'- il)- 2- (trifluorometoxi)bencenosulfonamida (62.0 mg, 0.134 mmol) obtenido en el ejemplo (40c) y una solución de hidróxido de potasio 0.5 N en etanol (0.267 ml, 0.134 mmol).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 8.51 (1H, br s), 7.76- 7.72 (2H, m), 7.56- 7.51 (2H, m), 7.35 (1H, d, J = 9.0 Hz), 4.08 (2H, br s), 0.65- 0.63 (4H, m).

10

(Ejemplo 59) {[5- cloro- 2- (trifluorometoxi)fenil]sulfonyl}(5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- *f*][1,4]oxazepin]- 7'- il)azanida de potasio (sal de potasio del Ejemplo 42)



(58a) *N*- [4'- (2,4- dimetoxibencil)- 5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- *f*][1,4]oxazepin]- 7'- il]- 2- etoxi- 5- fluorobencenosulfonamida

A una mezcla de 7'- amino- 4'- (2,4- dimetoxibencil)spiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- *f*][1,4]oxazepin]- 5'(4'H)- ona (0,9073 g 2.55 mmol) obtenido en el ejemplo (35d) y piridina (4.1 mL, 51 mmol), se añadió cloruro de 5- fluoro- 2- etoxibencenosulfonilo (0.6401 g, 2.68 mmol) obtenido en el Ejemplo (42a) a temperatura ambiente , y la mezcla se agitó a 80°C durante 20 minutos en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió y luego se concentró bajo presión reducida, y el residuo se diluyó con agua (50 mL) y acetato de etilo (50 mL), la capa acuosa se separó, la capa orgánica se diluyó con tetrahidrofurano (150 mL), y se añadió a la misma sulfato de magnesio anhidro y carbón vegetal. Después de la filtración a través de una almohadilla de Celite 545 (R), el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Al residuo, se añadió acetato de etilo (14 mL) para precipitar un sólido, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y luego se secó para obtener el compuesto del título (1.2525 g, rendimiento: 88%).

Espectro¹H RMN (CDCl₃, 400MHz) δ: 8.20 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.85 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.47 (1H, dd, *J* = 7.4, 3.1 Hz), 7.23- 7.14 (2H, m), 7.02- 6.95 (2H, m), 6.46- 6.43 (2H, m), 4.66 (2H, br s), 4.29 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.92 (2H, br s), 3.80 (3H, s), 3.79 (3H, s), 1.58 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.87 (2H, br s), 0.63 (2H, br s).

(58b) 2- etoxi- 5- fluoro- *N*- (5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- *f*][1,4]oxazepin]- 7'- il)becenosulfonamida

A una suspensión de *N*- [4'- (2,4- dimetoxibencil)- 5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- *f*][1,4]oxazepin]- 7'- il]- 2- etoxi- 5- fluorobencenosulfonamida (1.2658 g, 2.27 mmol) obtenido en el Ejemplo (58a) y anisol (0.50 mL, 45.1 mmol), se añadió ácido trifluoroacético (3.45 mL, 47.0 mmol) y ácido trifluorometanosulfónico (0.40 mL, 4.0 mmol) enfriado bajo hielo, y la mezcla se agitó a la misma temperatura que antes durante 30 minutos y posteriormente se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en una suspensión de bicarbonato de sodio (3.82 g, 45.5 mmol) en agua (11.5 mL) a temperatura ambiente, se añadió alcohol isopropílico (5 mL) a la misma, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos. La mayoría de los solventes orgánicos se separaron por destilación bajo presión reducida, la mezcla concentrada se diluyó por adición de agua (50 mL) seguido por extracción con un solvente mixto de acetato de etilo (100 mL) y tetrahidrofurano (50 mL). La capa orgánica se lavó con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, y se añadió sulfato de magnesio anhidro y carbón vegetal a la misma. Después de la filtración a través de una almohadilla de Celite 545 (R), el solvente se separó por destilación bajo presión reducida. Al residuo, se añadió acetato de etilo (12 mL) para precipitar un sólido, y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con acetato de etilo y luego se secó para obtener el compuesto del título (0.7940 g, rendimiento: 86%).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 10.15 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.09 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.95 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.52- 7.44 (2H, m), 7.24 (1H, dd, J = 9.0,

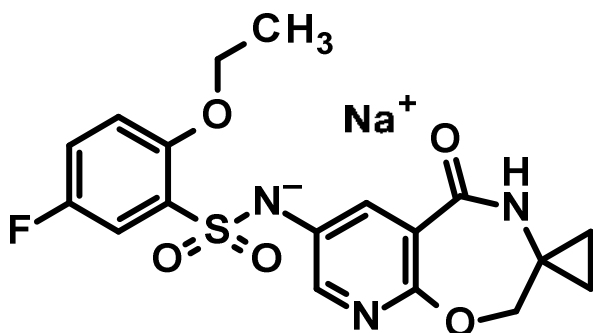
4.3 Hz), 4.26 (br 2H, s), 4.16 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 1.26 (3H, t, $J = 7.0$ Hz), 0.77- 0.71 (4H, m).

(58c) {[5- cloro- 2- (trifluorometoxi)fenil]sulfonil}(5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- η [1,4]oxazepin]- 7'- il)azanida de potasio

5 A una suspensión de 2- etoxi- 5- fluoro- *N*- (5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- η [1,4]oxazepin]- 7'- il)bencenosulfonamida (70.0 mg, 0.172 mmol) obtenido en el Ejemplo (58b) en etanol (5 mL), se añadió una solución de hidróxido de potasio 0.5 N en etanol (0.343 mL, 0.172 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a
10 temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se destiló bajo presión reducida para obtener el compuesto del título (77 mg, rendimiento: cuantitativo).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 8.45 (1H, br s), 7.70 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.54 (1H, d, $J = 2.7$ Hz), 7.41 (1H, dd, $J = 9.0, 3.1$ Hz), 7.11- 7.06 (1H, m), 6.95 (1H, dd, $J = 9.0, 4.3$ Hz), 4.06 (2H, s), 3.93 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 1.12 (3H, t, $J = 6.9$
15 Hz), 0.67- 0.59 (4H, m).

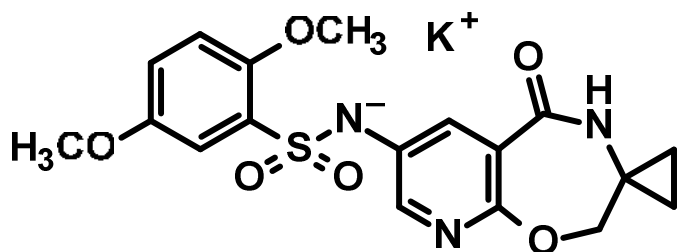
(Ejemplo 60) {[5- cloro- 2- (trifluorometoxi)fenil]sulfonil}(5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- η [1,4]oxazepin]- 7'- il)azanida de sodio (sal de sodio del Ejemplo 42)



A una suspensión de 2- etoxi- 5- fluoro- *N*- (5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)bencenosulfonamida (97.3 mg, 0.239 mmol) obtenido en el Ejemplo (58b) en etanol (2.4 mL), se añadió una solución de hidroxido de potasio 2 N en etanol (0.119 mL, 0.239 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se concentró bajo presión reducida, se añadió acetona (2,4 mL) a la misma, el sólido precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con acetona, y luego se secó para obtener el compuesto del título (104,1 mg, rendimiento: cuantitativo).

Espectro ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400MHz) δ : 8.47 (1H, br s), 7.71 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.41 (1H, dd, J = 9.0, 3.1 Hz), 7.13- 7.07 (1H, m), 6.96 (1H, dd, J = 9.0, 4.3 Hz), 4.06 (2H, s), 3.94 (2H, q, J = 7.0 Hz), 1.13 (3H, t, J = 7.0 Hz), 0.66- 0.59 (4H, m).

(Ejemplo 61) [(2,5- dimetoxifenil)sulfonyl](5'- oxo- 4',5'- dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'- il)azanida de potasio (sal de potasio del Ejemplo 43)



A una suspensión de 2,5- dimetoxi- *N*- (5'- oxo- 4',5'-
dihidrospiro[ciclopropano- 1,3'- pirido[3,2- f][1,4]oxazepin]- 7'-
il)bencenosulfonamida (43.0 mg, 0.106 mmol) obtenido en el Ejemplo (43b) en
5 etanol (5 mL), se añadió una solución de hidróxido de potasio 0.5 N en etanol
(5.66 mL, 2.85 mmol) a temperatura ambiente, y la mezcla se agitó a temperatura
ambiente durante 2 horas. El solvente se separó por destilación bajo presión
reducida para obtener el compuesto del título (51 mg, rendimiento: cuantitativo).

Espectro ¹H NMR (DMSO- d₆, 400MHz) δ: 8.47 (1H, br s), 7.68 (1H, d, *J* = 2.7 Hz),
10 7.55 (1H, d, *J* = 2.7 Hz), 7.29 (1H, d, *J* = 3.1 Hz), 6.89 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 6.84
(1H, dd, *J* = 8.6, 3.1 Hz), 4.05 (2H, br s), 3.66 (3H, s), 3.63 (3H, s), 0.67- 0.57 (4H,
m).

< Ejemplos de pruebas>

(Ensayo de Ejemplo 1) Ensayo de inhibición de la actividad de TNAP

Las células COS1 (DS Pharma Biomedical Co., Ltd.) fueron transfectadas
5 con TNAP humano (OriGene Technologies, Inc.) utilizando Lipofectamina LTX y
reactivo Plus (Invitrogen Corp.). Al día siguiente, el medio se reemplazó con un
medio fresco, y las células se cultivaron en una incubadora durante 3 días.
Después de 3 días, se recogió el sobrenadante del cultivo y se concentra por
centrifugación a 5.000 G durante 30 minutos usando Amicon 14, de corte 10⁴
10 (Merck Millipore). El sobrenadante de cultivo concentrado se dializó frente a 5 L de
Tris 50 mM / NaCl 200 mM / MgCl₂ 1 mM / ZnCl₂ 20 µM dos veces y se utiliza
como una (solución de enzima) fuente de enzima. El sustrato pNPP (ProteoChem
Inc.) se ajustó a 3,1 mM con agua Milli-Q, y se añadió una solución de cada
compuesto de ensayo disuelto en dimetil sulfóxido (DMSO; Wako Pure Chemical
15 Industries, Ltd.) por 6 diluciones en serie a una razón común de 5 veces a partir de
100µM, o DMSO al mismo a una concentración final de 1% en volumen. La
solución de enzima ajustó a 2µg / ml con un tampón de ensayo (Tris 200 mM /
MgCl₂ 2 mM / ZnCl₂ 0,04 mM / Tween 200,01%) se añadió en la misma cantidad
de la solución de sustrato y se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos.
20 A continuación, se midió la absorbancia (ABS: 405 nm) utilizando un lector de
microplacas (modelo plus 384, Molecular Devices, LLC), y se calculó la
concentración de p-nitrofenol producido. La inhibición de la actividad de TNAP
humano por el compuesto de ensayo se evaluó sobre la base de la concentración

IC₅₀ a la que cada compuesto de ensayo suprimió 50% de la producción de p-nitrofenol.

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

[Tabla 1]

	El compuesto Ejemplo No.	IC ₅₀ (nM)
5	1	6.3
	2	12.7
	3	12.8
	4	22.9
	5	71.3
10	6	6.1
	7	10.7
	8	9.1
	9	1.4
	10	4.0
15	11	4.8
	12	13.4
	13	3.4
	14	36.2
	15	95.7
20	16	6.2
	17	12.6
	18	3.9

	19	6.4
	20	27.1
	21	46.0
	22	1.7
5	23	3.5
	24	7.2
	25	1.7
	26	8.7
	27	1.5
10	28	3.6
	29	1.2
	30	3.8
	31	1.6
	32	4.1
15	33	1.9
	34	6.7
	35	1.1
	36	2.2
	37	43.4
20	38	24.4
	39	13.2
	40	1.9
	41	2.7

	42	0.6
	43	1.0
	44	1.4
	45	14.6
5	<u>46</u>	<u>25.2</u>

El compuesto de la presente invención exhibe una excelente inhibición de la actividad de TNAP humano y es útil como un agente farmacéutico para el tratamiento o la profilaxis de la calcificación ectópica.

10

(Ensayo de Ejemplo 2) Ensayo de inhibición específica de la actividad de TNAP

Las células COS1 (DS Pharma Biomedical Co., Ltd.) fueron transfectadas con IAP (fosfatasa humana pequeña intestinal alcalina, adquirida a OriGene Technologies, Inc.) o PLAP humano (fosfatasa alcalina placentaria, adquirida a
15 OriGene Technologies, Inc.) usando el reactivo Lipofectamine LTX y Plus (Invitrogen Corp.). Al día siguiente, el medio se reemplazó con un medio fresco, y las células se cultivaron en una incubadora durante 3 días. Después de 3 días, se recogió el sobrenadante del cultivo y se concentra por centrifugación a 5.000 G durante 30 minutos usando Amicon 14, de corte 10^4 (Merck Millipore). El
20 sobrenadante de cultivo concentrado se dializó frente a 5 L de Tris 50mM / NaCl 200 mM / $MgCl_2$ 1 mM / $ZnCl_2$ 20 μ M dos veces y se utiliza como una (solución de enzima) fuente de enzima. El sustrato pNPP (ProteoChem Inc.) se ajustó a 3,1 mM con agua Milli-Q, y se añadió una solución de cada compuesto de ensayo

disuelto en dimetil sulfóxido (DMSO; Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) por 6 diluciones en serie a una razón común de 5 veces de 100 μ M, o DMSO al mismo a una concentración final de 1% en volumen. La solución de enzima de IAP humano o PLAP humano ajustado a 2 μ g / ml con un tampón de ensayo (Tris 200 mM /
5 MgCl₂ 2 mM / ZnCl₂ 0,04 mM / Tween 20 al 0,01%) se añadió en la misma cantidad de la solución de sustrato y se incubó a temperatura ambiente durante 60 minutos. A continuación, se midió la absorbancia (ABS: 405 nm) utilizando un lector de microplacas (modelo plus 384, Molecular Devices, LLC), y se calculó la concentración de p-nitrofenol producido. La inhibición de la actividad de IAP o
10 PLAP humana por el compuesto de ensayo se evaluó sobre la base de la concentración IC₅₀ a la que cada compuesto de ensayo suprimió 50% de la producción de p-nitrofenol.

El compuesto de la presente invención exhibe una excelente inhibición específica de la actividad de TNAP y es útil como un producto farmacéutico para el
15 tratamiento o la prevención de la calcificación ectópica.

(Ensayo de Ejemplo 3) Ensayo de inhibición de la actividad en plasma de TNAP en ratón B6 (Charles River Laboratories Japan, Inc.)

Después de tomar muestras de sangre de la vena de la cola utilizando un
20 tubo de hematocrito capilar tratado con heparina (tubo capilar EM Meister Hematocrito, AS ONE Corp.) (como la muestra antes de la administración del compuesto), cada compuesto de ensayo suspendido en una solución de metilcelulosa al 0,5% (polvo comprado de Wako Pure Chemical Industries, Ltd. se

ajustó a 0,5% con agua destilada Otsuka) se administró oralmente al ratón. 1, 2, 4, 6, y 24 horas después de la administración, se recogió sangre de la vena de la cola utilizando un tubo de hematocrito capilar tratado con heparina para obtener una muestra de plasma. La muestra de plasma se añadió a un tampón de ensayo (1 MTris, $MgCl_2$ 1 M, $ZnCl_2$ 20 mM, y agua, pH 7,5), y la mezcla se dejó reposar durante 5 minutos. Después, se midió la absorbancia a 405 nm y se utiliza como un espacio en blanco. El sustrato pNPP se añadió a la muestra de plasma y se incubó a temperatura ambiente durante 180 minutos. A continuación, se midió la absorbancia (ABS: 405 nm) utilizando un lector de microplacas (modelo plus 384, Molecular Devices, LLC), y se calculó la concentración de p-nitrofenol producido. El blanco se sustrajo de todos los valores de medición para calcular la actividad de TNAP en cada punto de tiempo con la actividad de TNAP de la muestra antes de la administración del compuesto que se define como 100%.

El efecto farmacéutico del compuesto de prueba se evaluó mediante la inhibición media de ALP en plasma (que contiene 80-90% TNAP) la actividad durante 6 horas a partir de 0 horas a 6 horas después de la administración del compuesto de ensayo. Se calcula según la siguiente expresión:

$$100 - ((\text{actividad de plasma de ALP a 0 hr} + \text{la actividad de plasma de ALP en 1 hr}) \\ * 1/2 + (\text{actividad de ALP en plasma en 1 hr} + \text{la actividad en plasma de ALP en 2 hr}) \\ * 1/2 + (\text{actividad de ALP en plasma en 2 hr} + \text{actividad en plasma de ALP en 4 hr}) \\ * 2/2 + (\text{actividad de ALP en plasma en 4 hr} + \text{actividad en plasma de ALP en 6 hr}) \\ * 2/2) / 6.$$

Los resultados se muestran en la Tabla 2.

[Tabla 2]

El compuesto	Ejemplo No.	inhibición de ALP en Plasma (% de inhibición medio a 6h)
	47	54.7
	48	61.6
5	50	56.0
	51	63.7
	52	61.3
	53	59.2
	54	74.8
10	55	58.9
	57	53.5
	58	50.3
	59	66.2
	61	67.5

15

El compuesto de la presente invención exhibe un excelente efecto inhibidor *in vivo* de TNAP y es útil como un agente farmacéutico para el tratamiento o la profilaxis de la calcificación ectópica.

20

(Ensayo de Ejemplo 4) Ensayo *in vivo* anti-calcificación en modelo calcificación inducida por vitamina D

Un ratón DBA / 2 (macho, de 6 semanas de edad cuando se usa, Charles River Laboratories Japan, Inc.) recibió alimentación de polvo (FR-2 de alimentación de polvo, Funabashi Farm Co., Ltd.) que contenía cada compuesto de ensayo. 3,75 mg / kg de colecalciferol (Sigma-Aldrich Corp.) se administró por vía intraperitoneal durante 3 días a partir del día siguiente. Siete días después de la administración final de colecalciferol, el animal fue sacrificado, y se tomaron muestras de la aorta torácica y el riñón. Las muestras de tejido fueron liofilizadas (liofilizador, FRD-50M, Iwaki Asahi Techno Glass Corp.). Entonces, el ácido fórmico al 10% (solución sin diluir comprado de Kishida Chemical Co., Ltd. se ajustó a 10% con agua Milli-Q) se añadió a cada muestra de tejido, que después se homogeneizó usando QIAGEN Retsch MM300 TissueLyser (Qiagen NV). El homogeneizado se centrifugó, y el sobrenadante se utilizó como muestra. Se midió la concentración de calcio en la muestra como absorbancia (ABS 612 nm, Lector de microplacas, modelo plus 384, Molecular Devices, LLC) utilizando el kit de ensayo de calcio (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) para calcular la cantidad de calcio en el tejido.

El compuesto de la presente invención exhibe un excelente efecto anti-calcificación y es útil como un agente terapéutico para el tratamiento o la prevención de la calcificación ectópica.

(Ejemplo de Ensayo 5) Ensayo anti-calcificación in vivo en ratón nefrectomizado

Un ratón DBA/2 5/6 nefrectomizado (macho, de 8 semanas de edad) se adquirió de CLEA Japan, Inc. Este ratón se cargó con una dieta alta de fósforo

1.2% (Oriental Yeast Co., Ltd.). Cada compuesto de ensayo suspendido en una solución de metilcelulosa al 0,5% (polvo comprado de Wako Pure Chemical Industries, Ltd. se ajustó a 0,5% con agua destilada Otsuka) se administró por vía oral dos veces al día durante tres meses. Después de tres meses, el animal fue sacrificado, y se muestreó el riñón. La muestra de tejido se liofilizó (liofilizador, FRD-50M, Iwaki Asahi Techno Glass Corp.). Entonces, se añadió a la muestra de tejido ácido fórmico al 10% (solución sin diluir comprado de Kishida Chemical Co., Ltd. se ajustó a 10% con agua Milli-Q), que después se homogeneizó usando QIAGEN Retsch MM300 TissueLyser (Qiagen NV). El homogeneizado se centrifugó, y el sobrenadante se utilizó como muestra. La concentración de calcio en la muestra se midió como absorbancia (ABS 612 nm, Lector de microplacas, modelo plus 384, Molecular Devices, LLC) utilizando el kit de ensayo de calcio (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) para calcular la cantidad de calcio en el tejido.

El compuesto de la presente invención exhibe un excelente efecto anti-calcificación y es útil como un producto farmacéutico para el tratamiento o la profilaxis de la calcificación ectópica.

(Ensayo de Ejemplo 6) Prueba de farmacocinética

La prueba farmacocinética puede llevarse a cabo de acuerdo con un método bien conocido en el campo de la farmacodinamia.

Cada compuesto de ensayo se suspendió en una solución acuosa de metilcelulosa al 0,5%. La suspensión obtenida se administró por vía oral a una dosis en un rango apropiado (por ejemplo, 0,01 mg / kg a 10 mg / kg) a un animal (por ejemplo, un ratón, una rata, un perro, o un mono cynomolgus) generalmente
5 usado en la prueba farmacocinética. Además, el compuesto de ensayo se disolvió en solución salina. La solución obtenida fue administrada por vía intravenosa (por ejemplo, a través de la vena de la cola, la vena cefálica, o la vena safena) a una dosis en un rango apropiado (por ejemplo, 0,1 mg / kg a 10 mg / kg) a un animal (por ejemplo, una ratón, una rata, un perro, o un mono cynomolgus) generalmente
10 usado en la prueba farmacocinética. Después de los tiempos dados (por ejemplo, 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, y 24 horas) de la administración, se recogió sangre de un sitio de recogida de sangre apropiado (por ejemplo, la vena yugular, de la vena cefálica, o la vena safena). La sangre obtenida se centrifugó para preparar una muestra de plasma. La concentración del compuesto de prueba contenida en la
15 muestra de plasma se midió mediante análisis cuantitativo usando un espectrómetro de masas-cromatografía líquida (LC-MS / MS).

La farmacocinética del compuesto de ensayo se evaluó sobre la base de la concentración plasmática máxima (C_{max}), el área bajo la curva de fármaco de concentración-tiempo en plasma (AUC), el aclaramiento total (CL), y la
20 biodisponibilidad y se analizaron usando software (Phoenix, etc.). C_{max} representa la concentración plasmática máxima del compuesto de ensayo administrado por vía oral. Se calculó el AUC de acuerdo con la regla del trapecio de las concentraciones en plasma del compuesto de ensayo desde el momento

cuando el compuesto de ensayo se administró hasta el tiempo final cuando el compuesto de ensayo era cuantificable. La biodisponibilidad se calculó según la siguiente expresión:

[(AUC tras la administración oral / dosis de la administración oral) / (AUC
5 después de la administración intravenosa / dosis de la administración
intravenosa)].

El compuesto de la presente invención exhibe una excelente
farmacocinética (Cmax, AUC, CL, o la biodisponibilidad) y es útil como un
producto farmacéutico (en particular, un producto farmacéutico para el tratamiento
10 o la prevención de la calcificación ectópica).

<Ejemplos de Preparación>

(Ejemplo de preparación 1) cápsula

Compuesto del Ejemplo 1	50 mg
15 Lactosa	128 mg
Maicena	70 mg
Estearato de magnesio	2 mg

	250 mg

20 Un polvo que tiene la formulación mencionada anteriormente se mezcla y se
tamiza a través de un tamiz de malla 60. A continuación, este polvo se pone en
una cápsula de gelatina para preparar una cápsula.

5 (Ejemplo de preparación 2) Tableta

Compuesto del Ejemplo 1	50 mg
Lactosa	126 mg
Maicena	23 mg
Estearato de magnesio	1 mg

10 -----
200 mg

Un polvo que tiene la formulación mencionada anteriormente se mezcla, se granula usando pasta de almidón de maíz, y se secó, seguido de compresión en una máquina de formación de comprimidos para preparar los comprimidos (200
15 mg cada uno). Esta tableta puede recubrirse, si es necesario.

El compuesto novedoso de piridina representado por la fórmula general (I) de la presente invención o la sal farmacológicamente aceptable del mismo tiene un excelente efecto inhibidor de TNAP y es útil como producto farmacéutico.